

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ

KATIA CRISTINA KAMPA

AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM SÉRICA DO INFLIXIMABE NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM
CENTRO ESPECIALIZADO

CURITIBA

2019

KATIA CRISTINA KAMPA

AVALIAÇÃO DA IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM SÉRICA DO INFLIXIMABE NO
TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM
CENTRO ESPECIALIZADO

Dissertação apresentada como requisito parcial à
obtenção do grau de Mestre em Medicina Interna,
no Curso de Pós-Graduação em Medicina Interna
e Ciências da Saúde, Setor de Ciências da Saúde,
da Universidade Federal do Paraná.

Orientadores: Dra. Maria Lúcia Alves Pedroso
Dra. Cláudia Alexandra Pontes
Ivantes

CURITIBA

2019

K15 Kampa, Katia Cristina

Avaliação da importância da dosagem sérica do infliximabe no tratamento de pacientes com doença inflamatória intestinal em centro especializado [recurso eletrônico] – Curitiba, 2019.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Maria Lucia Alves Pedroso
Prof.^a Dr.^a Claudia Alexandra Pontes Ivantes

1. Doença de Crohn. 2. Colite ulcerativa. 3. Infliximab. 4. Terapia biológica. I. Pedroso, Maria Lucia Alves. II. Ivantes, Claudia Alexandra Pontes. III. Programa de Pós-Graduação em Medicina Interna. Setor de Ciências da Saúde. Universidade Federal do Paraná. IV. Título.

NLMC: WK 280

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELO SISTEMA DE BIBLIOTECAS/UFPR
BIBLIOTECA DE CIÊNCIAS DA SAÚDE, BIBLIOTECÁRIA: RAQUEL PINHEIRO COSTA
JORDÃO CRB 9/991



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
SECTOR SETOR DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARANÁ
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO MEDICINA INTERNA E
CIÊNCIAS DA SAÚDE - 40001016012P1

TERMO DE APROVAÇÃO

Os membros da Banca Examinadora designada pelo Colegiado do Programa de Pós-Graduação em MEDICINA INTERNA E CIÊNCIAS DA SAÚDE da Universidade Federal do Paraná foram convocados para realizar a arguição da dissertação de Mestrado de **KATIA CRISTINA KAMPA** intitulada: **AValiação DA IMPORTÂNCIA DA DOSAGEM SÉRICA DO INFLIXIMABE NO TRATAMENTO DE PACIENTES COM DOENÇA INFLAMATÓRIA INTESTINAL EM DETERMINADO CENTRO ESPECIALIZADO** após terem inquirido a autora e realizado a avaliação do trabalho, são de parecer pela sua APROVAÇÃO no rito de defesa.

A outorga do título de mestre está sujeita à homologação pelo colegiado, ao atendimento de todas as indicações e correções solicitadas pela banca e ao pleno atendimento das demandas regimentais do Programa de Pós-Graduação.

Curitiba, 19 de Dezembro de 2016.

MARIA LÚCIA ALVES PEDROSO
Presidente da Banca Examinadora

MARIA CRISTINA SARTOR
Avaliador Externo (UFPR)

ODERY RAMOS JUNIOR
Avaliador Interno (UFPR)

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Irene Czarneski Kampa e Silvio Kampa, o melhor exemplo e incentivo.

Às minhas irmãs, Karen Cristiane Kampa e Jacqueline Nair Kampa modelos de companheirismo e amizade durante estes anos.

Ao meu esposo, Adilson Rodrigues Palmer, pela paciência e incentivo no decorrer desse projeto.

Aos colegas, Rodrigo Bremer Nones e Marcela Rocha Loures, responsáveis pelo ambulatório de doença inflamatória intestinal do Hospital Nossa Senhora das Graças, por colaborarem na execução do projeto, permitindo com confiança, acesso aos seus pacientes.

Às minhas orientadoras, Dra. Maria Lúcia Alves Pedroso e Dra. Cláudia Alexandra Pontes Ivantes, através das quais me foi concedida a oportunidade, a orientação e a confiança para a realização deste projeto.

Ao Hospital Nossa Senhora das Graças, seus pacientes, funcionários, professores e colaboradores, foram 07 anos de convivência.

A Deus, por estar ao meu lado diariamente e ajudar-me a superar desafios e facilitar meu caminho.

E Ana Clara Kampa Palmer, minha pequena filha, por dar-me um novo ânimo na vida.

RESUMO

Introdução: A Doença de Crohn e a Colite Ulcerativa são doenças crônicas nas quais existem desregulação do sistema imune da mucosa do trato gastrointestinal. Uma das terapias usadas no tratamento dessas doenças são as medicações biológicas, entre elas o Infiximabe. A monitorização do tratamento dos pacientes com Infiximabe é feita por exames complementares: calprotectina fecal, pesquisa de atividade inflamatória, exames endoscópicos e imagem. Utiliza-se, também a dosagem do nível sérico do Infiximabe e a pesquisa de anticorpos. **Objetivos:** Analisar uma população com doenças inflamatórias intestinais, em tratamento com Infiximabe, submetida a avaliação do nível sérico do Infiximabe e do anticorpo, além de possíveis fatores que possam alterar ou contribuir no tratamento. **Métodos:** Trata-se de estudo retrospectivo, transversal, realizado por meio da revisão dos prontuários dos pacientes com doença inflamatória intestinal, em um hospital sul-brasileiro, no período de junho de 2014 até julho de 2016, que foram submetidos a avaliação dos níveis séricos de Infiximabe e do anticorpo. **Resultados:** foram incluídos 55 pacientes, submetidos a dosagem do Infiximabe e do anticorpo, totalizando 95 coletas sanguíneas. Destes, 55 realizaram uma primeira coleta, 30 tiveram uma segunda amostra coletada e 10 coletaram uma terceira vez. Vinte e nove pacientes eram do sexo feminino (52,7%) e vinte e seis do sexo masculino (43,2%). Quarenta e cinco (47,3%) casos tinham diagnóstico de Doença de Crohn (81,8%) e 10 de Colite Ulcerativa (18,2%). Em relação ao nível sérico encontrou-se nível adequado em 30 coletas (31,57%), subterapêutico em 41 coletas (43,15%) e supratrapêutico em 24 coletas (25,26%). A prescrição foi otimizada em 40 (42,10%) casos, mantida em 31 (32,63%) pacientes, suspensa em 7 (7,60%) ou que o intervalo entre as infusões fosse aumentado (17,85%). Na análise geral, em 53 coletas (55,79%) a conduta foi definida em função exclusivamente da dosagem sérica do Infiximabe e/ou do anticorpo, já em relação, apenas a primeira coleta obteve-se 33 (60%) pacientes. Avaliando-se os pacientes um ano após, obteve-se: em 38 (69,09%) pacientes a conduta foi mantida com Infiximabe e, em 8 (14,54%) foi optado por troca de classe, em 2 (3,63%) foi optado por troca do medicamento na mesma classe, em 3 (5,45%) pacientes a medicação foi suspensa e não foi substituída e, em 4 (7,27%), perdeu-se o seguimento. **Conclusão:** a conduta adotada variou conforme o nível do Infiximabe, pode ser mantida, otimizada, aumentado intervalo ou suspensa. Não encontrou-se diferença entre os níveis de Infiximabe entre os grupos com ou sem imunossupressor, albumina sérica, velocidade de hemossedimentação, Calprotectina, Proteína C reativa, exames endoscópicos e exames de imagem. A conduta atual pode ser mantida em quase 70% dos pacientes. Concluindo, a dosagem do nível sérico e do anticorpo é ferramenta útil no acompanhamento dos pacientes em terapia de manutenção e após a indução de tratamento em pacientes com Doença Inflamatória Intestinal.

Palavras-chave: Doença de Crohn. Colite ulcerativa. Infiximabe. Anticorpo contra Infiximabe. Monitorização. Terapia biológica.

ABSTRACT

Introduction: Crohn's disease and ulcerative colitis are chronic diseases in which there is dysregulation of the mucosal immune system of the gastrointestinal tract. One of the therapies used in the treatment of these diseases are the biological medications, among them Infliximab. The monitoring of the treatment of patients with Infliximab is done by complementary exams: fecal calprotectin, investigation of inflammatory activity, endoscopic exams and image. The serum level of Infliximab and the detection of antibodies are also used. **Objective:** To analyze a population with intestinal inflammatory diseases, under Infliximab treatment, submitted to serum Infliximab evaluation and antibody level, in addition to possible factors that could change or contribute in the treatment. **Methods:** This is a retrospective study, transversal, carried out through the review of the medical records of the patients with inflammatory bowel disease, in a south brazilian hospital, in the period from June 2014 to July 2016, who were submitted to the evaluation of serum levels of Infliximab and the antibody. **Results:** 55 patients were submitted to Infliximab and antibody, totaling 95 blood samples. Among them, 55 performed a first collection, 30 collected a second sample and 10 collected a third time. Twenty-nine patients were female (52.7%) and twenty-six male (43.2%). Forty-five (47.3%) had Crohn's disease (81.8%) and 10 cases of ulcerative colitis (18.2%). Regarding the serum level, 30 samples were collected (31.57%), subtractive in 41 collections (43.15%) and suprathereapeutic in 24 collections (25.26%). Prescription was optimized in 40 (42.10%) cases, maintained in 31 (32.63%) patients, suspended in 7 (7.60%) or the interval between infusions increased (17.85%). In the general analysis, in 53 samples (55.79%) the conduct was defined as a function only of serum IFX and/or antibody; already in relation only the first collection 33 patients (60%) were obtained. Patients were evaluated 1-year later, and in 38 (69.09%) patients the procedure was maintained with Infliximab, and in 8 (14.54%) patients were switched to 2 (3, 63%) was chosen to change the medication in the same class, in 3 (5.45%) patients the medication was suspended and not replaced and in 4 (7.27%), the follow-up was lost. **Conclusion:** the adopted behavior varied according to the Infliximab level, can be maintained, optimized, increased interval or suspended. No difference was found between infliximab levels between groups with or without immunosuppressive, serum albumin, erythrocyte sedimentation rate, Calprotectin, C-reactive protein, endoscopic exams and imaging tests; although most of the results were altered in the subtherapeutic group. Current management can be maintained in almost 70% of patients. In conclusion, serum and antibody levels are a useful tool in the follow-up of patients on maintenance therapy and after induction of treatment in patients with Inflammatory Bowel Disease.

Key words: Crohn's disease. Ulcerative colitis. Infliximab. Anti-infliximab antibody. Monitoring. Biological therapy.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DA ANÁLISE REALIZADA NA POPULAÇÃO EM ESTUDO	39
FIGURA 2 – DESCRIÇÃO DO MOTIVO DAS COLETAS NAS 95 AMOSTRAS.....	42
FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DE DESCRIÇÃO DA PRIMEIRA COLETA	48
GRÁFICO 1 – CORRELAÇÃO ENTRE LOCALIZAÇÃO E PADRÃO DE DOENÇA NOS PACIENTES COM DC.....	40
GRÁFICO 2 – EXAMES COMPLEMENTARES: DIVIDIDO POR NÍVEL DE IFX, COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS.....	54
GRÁFICO 3 – CONDUTA IMEDIATA EM RELAÇÃO AOS NÍVEIS DE IFX	56
QUADRO 1 – CONDUTA COM ANTICORPO POSITIVO.....	52
TABELA 1 – MOTIVO DA COLETA	41
TABELA 2 – CONDUTA GERAL APÓS AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE IFX	43
TABELA 3 – NÍVEL DE INFLIXIMABE APÓS INDUÇÃO.....	43
TABELA 4 – CONDUTA UM ANO APÓS A ÚLTIMA COLETA.....	44
TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO GERAL DO NÍVEL DE IFX.....	45
TABELA 6 – CLASSIFICAÇÃO GERAL DE ATI	45
TABELA 7 – CONDUTA CLÍNICA ADOTADA.....	45
TABELA 8 – SUSPENSÃO DO INFLIXIMABE.....	47
TABELA 9 – CONDUTA IMEDIATA CONFORME NÍVEL DE IFX	55
TABELA 10 – CONDUTA FINAL E ATI.....	57
TABELA 11 – CONDUTA ALTERADA PELO NÍVEL DE IFX.....	58
TABELA 12 – CONDUTA ALTERADA PELO NÍVEL DE IFX.....	58
TABELA 13 – PRESENÇA DE ATI NA CONDUTA IMEDIATA ALTERADA	59

LISTA DE SIGLAS

ALB	– Albumina sérica
ANCAp	– Anticorpos anti-neutrófilos citoplasmáticos perinucleares
ASCA	– Anticorpo anti- <i>Saccharomyces cerevisiae</i>
ATI	– Anticorpo contra Infliximabe
AZA	– Azatioprina
CAL	– Calprotectina fecal
CBP	– Colangite Biliar Primária
CDAI	– Índice de atividade de doença de Crohn
CEP	– Colangite Esclerosante Primária
DC	– Doença de Crohn
DII	– Doença Inflamatória Intestinal
ELISA	– Enzyme Linked ImmunonoSorbent Assay
HAI	– Hepatite Autoimune
IFX	– Infliximabe
IHB	– Índice de Harvey-Bradshaw
IL	– Interleucina
IMC	– Índice de Massa Corpórea
MTX	– Metotrexato
PCR	– Proteína C reativa
RCU	– Retocolite Ulcerativa
SII	– Síndrome de intestino irritável
TGI	– Trato Gastrointestinal
TNF	– Fator de necrose tumoral alfa
VHS	– Velocidade de hemossedimentação
VR	– Valor de referência

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	10
2	OBJETIVOS	13
2.1	PRINCIPAL	13
2.2	SECUNDÁRIOS	13
3	REVISÃO DE LITERATURA	14
3.1	AS DOENÇAS INFLAMATÓRIA INTESTINAIS	14
3.2	EPIDEMIOLOGIA	14
3.3	ETIOPATOGENIA	15
3.4	FISIOPATOLOGIA	16
3.5	CLASSIFICAÇÃO	17
3.6	APRESENTAÇÃO CLÍNICA	18
3.6.1	Manifestações Extra-intestinais	18
3.7	COMPLICAÇÕES	19
3.8	DIAGNÓSTICO	19
3.9	DOENÇAS ASSOCIADAS	20
3.10	DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL	21
3.11	ACOMPANHAMENTO	21
3.12	TRATAMENTO	24
3.12.1	As doenças Inflamatórias Intestinais e o Infiximabe	26
3.13	VIGILÂNCIA	35
4	CASUÍSTICA E MÉTODOS	36
4.1	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	36
4.2	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	36
4.3	CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO	36
4.4	TIPOS DE ANÁLISES REALIZADAS	37
4.5	ANÁLISE ESTATÍSTICA	38
5	RESULTADOS	39
5.1	ANÁLISE GERAL	39
5.1.1	Números e causas das coletas	41
5.2	PRIMEIRA COLETA	47
5.2.1	População geral	47
5.2.2	Pacientes com níveis Supraterapêuticos	48

5.2.3	Níveis Subterapêuticos.....	49
5.3	SEGUNDA COLETA	50
5.4	TERCEIRA COLETA.....	50
5.5	PRESENÇA DE ANTICORPO CONTRA INFLIXIMABE	51
5.6	EXAMES COMPLEMENTARES	52
5.6.1	Proteína C Reativa	52
5.6.2	Calprotectina Fecal.....	53
5.6.3	Velocidade de Hemossedimentação	53
5.6.4	Albumina Sérica	53
5.6.5	Exame endoscópico	53
5.6.6	Exame de Radiológicos.....	53
5.7	ANÁLISE ESTATÍSTICA	55
5.7.1	Avaliação do Nível Sérico de IFX.....	55
5.7.2	Avaliação de ATI	56
5.7.3	Avaliação do nível terapêutico.....	56
5.7.4	Avaliação na conduta um ano após	57
5.7.5	Conduta Alterada devido ao nível de IFX.....	57
6	DISCUSSÃO	60
7	CONCLUSÃO	68
7.1	PRINCIPAL	68
7.2	CONCLUSÕES SECUNDÁRIAS	68
	REFERÊNCIAS.....	69
	ANEXO 1 – FORMULÁRIO DE ENVIO DE MATERIAL BIOLÓGICO AO	
	EXTERIOR.....	76

1 INTRODUÇÃO

A Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (RCU) são doenças inflamatórias crônicas (DII) que resultam da desregulação do sistema imune da mucosa do trato gastrointestinal (DE VOS et al., 2018).

Ocorre em pacientes geneticamente predispostos e com algum fator ambiental desencadeante, na ausência de patógeno causador da inflamação crônica e não é conhecida ainda uma causa determinante (SCHNITZLER et al., 2009; GOMOLLÓN et al., 2016). Ocorre tanto em países desenvolvidos quanto em desenvolvimento. As DII ocorrem principalmente em jovens, ocasionando diminuição da qualidade de vida.

Os sintomas dos pacientes com DII podem ser variados, ocorrendo principalmente, diarreia, dor abdominal, perda de peso, sangue e/ou muco nas fezes. Outras manifestações: retardo de crescimento e desenvolvimento, anemia, sintomas extra intestinais e, no caso da DC, manifestações perineais (GOMOLLÓN et al., 2016).

O diagnóstico pode ser comprovado pelo conjunto de dados obtidos na história clínica e exame físico aliado a exames complementares endoscópicos (colonoscopia) ou radiológicos (radiografia, tomografia e ressonância magnética), além da histologia da mucosa intestinal e exames laboratoriais que mostram atividade inflamatória como proteína C reativa (PCR), velocidade de hemossedimentação (VHS), Calprotectina fecal (CAL) e testes sorológicos, que mostram anticorpos anti-neutrófilos citoplasmáticos perinucleares (ANCAp e anticorpo anti-*Saccharomyces cerevisiae* (ASCA) (GOMOLLÓN et al., 2016; MAGRO et al., 2017).

Os pacientes costumam ter boa resposta ao tratamento imunossupressor convencional, mas alguns pacientes falham a terapia convencional e necessitam outras classes de medicamentos.

No caso da DC as opções de tratamento, conforme a gravidade da doença, são os corticoides, derivados de 5-aminossalicilatos, imunossupressores (tiopurinas e metotrexato).

Para RCU, o tratamento pode ser feito com derivados de 5-aminossalicilatos (oral, enema ou supositório), corticoides sistêmicos ou tópico, imunossupressores.

No entanto, há muitos casos de DII que não respondem ao tratamento convencional e requerem uso de terapia mais eficaz. Nestes casos o tratamento é realizado principalmente com os chamados medicamentos imunobiológicos, em geral anticorpos monoclonais, como Infiximabe (IFX), vedolizumabe e ustequinumabe (DE VOS et al., 2018). E há alguns pacientes que se beneficiam de tratamento cirúrgico, em combinação com o uso de medicações, principalmente em casos de complicações como fístulas e estenoses, em que o tratamento, somente a base de medicamento pode não conseguir a regressão da doença (GIONCHETTI et al., 2016; GOMOLLÓN et al., 2016; HARBORD et al., 2017).

É bem definido que os pacientes com DII apresentam aumento da produção do TNF, uma citocina pró-inflamatória (MAGRO et al., 2017). Por esse motivo uma das classes de tratamento são os anti-TNF, entre eles o IFX. Este medicamento é muito efetivo, tanto no tratamento de indução quanto de manutenção da remissão das DII (SCHNITZLER et al., 2009). O IFX é uma imunoglobulina quimérica IgG1 (75% humano e 25% murino). O componente murino é responsável pela imunogenicidade da droga e a formação de anticorpos (O'MEARA; NANDA; MOSS, 2014; MOSS; BRINKS; CARPENTER, 2013). Os anticorpos anti-IFX (ATI) podem acarretar a redução da eficácia do tratamento com IFX (O'MEARA; NANDA; MOSS, 2014; GIONCHETTI et al., 2016; HARBORD et al., 2017; VERMEIRE et al., 2007).

Pacientes com DII, em terapia com IFX, podem ter recaída da doença, com ou sem sintomas. Essas exacerbações podem ser decorrentes da perda de resposta ao tratamento (perda de resposta secundária) cujas causas podem ser diversas como: a) imunogenicidade ou desenvolvimento de ATI; b) depuração acelerada da droga (KEOHANE; QUIGLEY; SHANAHAN, 2010); c) aumento do índice de massa corpórea (IMC); d) uso concomitante de outras drogas; e) fenótipo da doença; f) grau de inflamação; g) tabagismo; h) cirurgia prévia (GOMOLLÓN et al., 2016; KATZ et al., 2012).

É necessário ressaltar que a exacerbação clínica do paciente, nem sempre representa piora do quadro clínico da DII ou ausência de resposta ao tratamento, pois algumas outras condições como Síndrome do Intestino Irritável (SII) ou infecções por *Clostridium difficile* (*Clostridioides difficile*) e Citomegalovírus podem confundir as doenças.

Assim sendo, na monitorização do tratamento dos pacientes com IFX, é necessário auxílio de dados laboratoriais complementares, os mais empregados

são: 1) Dosagem de Calprotectina (CAL); 2) Confirmação de atividade inflamatória pela dosagem da PCR e da VHS ; 3) Colonoscopia é eficaz, mas invasiva e cara; 4) Nível sérico de albumina (ALB); 5) Outros métodos de avaliação do tratamento com IFX são: dosagem do nível sérico do IFX e pesquisa de ATI (VAUGHN et al., 2014; VAUGHN; SANDBORN; CHEIFETZ, 2015).

A associação desses diversos exames complementares pode melhorar a avaliação da eficácia do tratamento. Com o decorrer do tempo, observa-se diminuição da eficácia do tratamento ao IFX; uma das formas de diagnóstico de perda de resposta é a associação de nível sérico de IFX baixo, presença de ATI, altos níveis de PCR e CAL e níveis baixos de ALB ou suas combinações (ROBLIN et al., 2017; HUANG et al., 2015; ROBLIN et al., 2015; FASANMADE et al., 2010). A presença de ATI pode ser uma das causas de perda de resposta ao tratamento anti-TNF e também se relaciona com aumento de reações infusionais. O uso de imunossupressores atuam na imunogenicidade e diminuem a formação de anticorpos (FASANMADE et al., 2010).

De acordo com essas avaliações sobre o tratamento com IFX, o medicamento pode ser mantido ou não, ter sua dosagem aumentada (otimizada) ou diminuída ou ainda o intervalo entre as doses de infusão poderá ser alterado ou associado com imunomodulador (UNGAR et al., 2017). Exemplificando: se constatados níveis baixos de IFX com ATI negativo ou baixo, o paciente poderá se beneficiar do aumento da dose da medicação ou diminuição do intervalo de infusão da mesma (LEVESQUE et al., 2014; COLOMBEL et al., 2010).

O presente estudo procurou analisar, em um centro sul brasileiro de pacientes com DII, se uma avaliação mais proativa e individualizada da resposta ao tratamento com IFX, por meio da dosagem do nível sérico de IFX e do ATI e ainda se a correlação destes exames com outros fatores indicativos de atividade da doença foram determinantes para o ajuste seguro do tratamento com o IFX ou seja, suspensão, alteração ou não da dose do IFX e se este ajuste se manteve eficaz um ano depois.

2 OBJETIVOS

2.1 PRINCIPAL

Analisar e descrever uma população com DII, em tratamento com IFX submetida a avaliação única ou sequencial do nível sérico do IFX e de ATI.

2.2 SECUNDÁRIOS

- a) Avaliar a relação entre o nível sérico—do IFX e do ATI com o uso concomitante ou não de imunossupressores: azatioprina (AZA) ou metotrexato (MTX);
- b) Correlacionar os níveis terapêuticos do IFX, com níveis baixos de ALB; resultados do VHS, CAL e PCR, achados do exame endoscópico e de exames de imagem, tais como a tomografia e a ressonância magnética;
- c) Avaliar a participação ou não de fatores intervenientes no nível sérico do IFX;
- d) Avaliar a conduta estabelecida, um ano após a última dosagem do IFX.

3 REVISÃO DE LITERATURA

3.1 AS DOENÇAS INFLAMATÓRIA INTESTINAIS

A Doença de Crohn (DC) e a Colite Ulcerativa (RCU) são doenças inflamatórias crônicas (DII) que resultam da desregulação do sistema imune da mucosa do trato gastrointestinal (DE VOS et al., 2018).

As DII são caracterizadas por inflamação crônica do intestino, na ausência de patógeno e são idiopáticas. Essa inflamação na mucosa intestinal se processa de forma intermitente, ou seja, com períodos de remissão e recaída, não sendo totalmente explicado qual seria o fator desencadeante. Mas, na verdade, um conjunto de fatores: ambientais (dieta, condições higiênicas, sanitárias e composição da flora intestinal), imunológicos e genéticos (CARDOZO; SOBRADO, 2015; SCHNITZLER et al., 2009; GOMOLLÓN et al., 2016).

Na DC essa inflamação crônica pode levar as complicações da doença, como: estenoses, fístulas ou abscessos (COLOMBEL et al., 2010).

3.2 EPIDEMIOLOGIA

Ocorre, predominantemente, em países desenvolvidos, porém a incidência nos países em desenvolvimento vem aumentando. Diversos fatores são responsáveis por esse aumento, dentre eles o uso de antibióticos na infância e migração para áreas de alta incidência.

Em países ocidentais a prevalência varia, segundo alguns autores, de 8 a 214 outros casos/100.000 habitantes para RCU e 21 a 294/100.000 para DC, enquanto Rubin et al. estimam que 1 milhão de pessoas são acometidas nos Estados Unidos e na Europa com RCU (RUBIN et al., 2019); já para Shivashankar et al. estimam 780.000 acometidos com DC e 910.000 com RCU nos Estados Unidos, ou seja 1.6 milhões de americanos com DII (ANIWAN; PARK, 2017; SHIVASHANKAR; PARDI, 2017). Estima-se que atinja cerca de 0.5 % da população ocidental. As DII ocorrem, principalmente, em jovens com pico de incidência entre 15 e 30 anos de idade, ocasionando diminuição da qualidade de vida, no caso da RCU pode ocorrer um segundo pico de incidência em torno dos 50 anos de idade (RUBIN et al., 2019; CARDOZO; SOBRADO, 2015).

As DII acometem ambos os sexos, sendo que a DC é mais tem maior incidência entre as mulheres e a RCU entre os homens.

3.3 ETIOPATOGENIA

Na DII existe uma inflamação crônica da mucosa intestinal, contudo, não é possível aclarar totalmente qual é o fator desencadeante. Entretanto, ocorre em pacientes geneticamente predispostos, com algum fator ambiental como desencadeante, na ausência de patógeno causador da inflamação crônica e não é conhecida ainda uma causa determinante (SCHNITZLER et al., 2009; GOMOLLÓN et al., 2016).

Sendo assim, um conjunto de fatores (CARDOZO; SOBRADO, 2015).

Os Fatores Ambientais são importantes existem diferenças nas incidências e nas prevalências das DII em diferentes regiões do mundo, países industrializados (América do Norte e Europa) tem maior incidência das doenças em comparação com populações em desenvolvimento. Assim, percebe-se que indivíduos que migraram de áreas de baixa incidência para a alta, passam a ter o mesmo risco de desenvolver a doença de forma análoga a da população nativa do que a população nativa; como se existisse uma ativação genética das pessoas por algum elemento ambiental (CARDOZO; SOBRADO, 2015). Outro fator importante é o tabagismo, o qual converge na piora do curso e dos sintomas de DC, apesar disso, tem efeito protetor na RCU. A melhoria do acesso à saúde e o “excesso” de higiene são fatores que contribuíram para a não exposição das crianças a infecções comuns, também levaram a maior incidência de DII.

Os fatores genéticos são um dos pilares da etiopatogenia das DII, onde existe maior ocorrência familiar. Alguns dos genes encontrados são o NOD2 na DC e gene receptor de Interleucina-23 em ambas (WANG, 2017).

A Microbiota intestinal também está associada o ao uso de antibióticos na infância, podendo alterar sua composição; fato esse que igualmente contribui para o desenvolvimento de DII. Sob esta ótica, a composição da microbiota altera a imunidade da mucosa intestinal, modulando linfócitos intestinais (CARDOZO; SOBRADO, 2015; KHANNA; JAIRATH; FEAGAN, 2017; KHANNA; RAFFALS, 2017).

Outrossim, os fatores imunológicos do hospedeiro são importantes na patogênese das DII ; sendo que nenhum patógeno (bactérias, vírus ou fungos) pode ser considerado causa das DII, mas sim, a resposta imunológica a esse patógeno.

Os macrófagos da mucosa intestinais na DC produzem mais IL-13 e TNF-alfa como também ativam os linfócitos, os quais, produzem Interferon-gama. Por conseguinte, as células dendríticas (apresentadoras de antígeno) são importantes e levam a produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias: IL-12 e IL-6. Os linfócitos B aumentam a produção de anticorpos; entre eles o IgM, IgG e IgA, tanto na DC e na RCU. Além disso, os linfócitos T, também são atuantes na etiopatogenia, principalmente os T-helper que produzem citocinas inflamatórias IL-4, IL-5, IL-13, IL-17, IL-12, IL-21 e Interferon-gama, já os T-reg estão em número reduzido.

3.4 FISIOPATOLOGIA

A manutenção da inflamação da mucosa predispõe o dano e a reparação tecidual, que vão se perpetuando; isso acarreta um aumento cíclico da matriz extracelular (desequilíbrio entre síntese e dano). Neste sentido, a destruição tecidual leva à formação de úlceras e fístulas, ainda o depósito excessivo de colágeno gera a fibrose (DE BRUYN et al., 2014). Além da alteração da matriz extracelular, os fatores de crescimento também se encontram alterados na DII, modificando a proliferação tecidual, a diferenciação celular e a angiogênese. A inflamação da mucosa intestinal, portanto, se deve pela desregulação entre fatores de crescimento, proteases e citocinas inflamatórias e, principalmente, pelo fator de necrose tumoral-alfa (TNF) (COLOMBEL et al., 2010). Outra alteração encontrada em pacientes com DII é a disbiose, com interação anormal entre hospedeiro e microbiota. Fato esse que ocorre devido ao aumento de bactérias com propriedades inflamatórias, em detrimento de bactérias anti-inflamatórias (RAJCA et al., 2014).

Na DC a inflamação da mucosa é salteada, em focos, de maneira transmural (desde a mucosa até a serosa) e, pode afetar qualquer parte do TGI, desde a mucosa oral até o ânus e a região perineal. Contudo, atinge principalmente o íleo terminal e o cólon proximal. Possui igualmente a característica de ser segmentar, com áreas de inflamação intercaladas com áreas saudáveis. Há probabilidade de envolver o intestino delgado, com inflamações, estenoses e fístulas, sendo que, o

acometimento do reto pode estar presente, porém, não é obrigatório. Desse modo, as úlceras são profundas e não circunferenciais.

Entretanto, na RCU a inflamação é difusa, e a mucosa é limitada. Inicia-se no reto e se estende ao cólon, contudo, não atinge outras partes do TGI. O acometimento do reto é muito frequente (RUBIN et al., 2019), e algumas vezes ocorrer íleite por refluxo. Sendo assim, as úlceras são rasas e o acometimento pode ser circunferencial. As estenoses de mucosa são raras, nesses casos, deve-se afastar neoplasias.

3.5 CLASSIFICAÇÃO

As DII apresentam semelhanças em algumas características clínicas, na evolução e; também no tratamento, no entanto, cada qual apresenta algumas peculiaridades.

A DC é complexa e sua distribuição é variável. Existem diferentes fenótipos da doença: a) Inflamatória; b) Estenosante e c) Penetrante; e as complicações como estenoses, fístulas e abscessos (TORRES et al., 2016). Pela classificação de Montréal (IMAEDA et al., 2014) a DC pode ser classificada conforme sua extensão em: 1) Ileíte terminal; 2) acometimento dos cólons; 3) ileocolônica e(,) ainda, 4) acometimento do trato gastrointestinal superior. Ou de acordo com seu comportamento: 1) não-estenosante e não-penetrante; 2) estenosante; 3) penetrante 4) comprometimento perineal. E ainda, conforme idade de diagnóstico: 1) menor de 16 anos, 2) entre 17 e 40 anos e 3) acima de 40 anos.

A RCU, por sua vez, pode ser classificada, segundo os critérios de Montréal de acordo com a distribuição da doença, observada no exame colonoscópico em: 1) proctite: envolvimento limitado ao reto; 2) colite esquerda: acomete até distalmente à flexura esplênica e 3) colite extensa: excede a flexura esplênica e inclui a pancolite (SATSANGI et al., 2006). É classificada também conforme gravidade da doença: 1) assintomático; 2) Leve; 3) Moderada e 4) Grave.

Existem escores para auxílio no diagnóstico e acompanhamento das DII, eles avaliam parâmetros de atividade clínica. No caso da DC utiliza-se a *Crohn's Disease Activity Index* (CDAI) (GOMOLLÓN et al., 2016; HARBORD et al., 2017); e o Índice de Harvey-Bradshaw (IHB), já os escores de Mayo, Truelove e Witt para RCU (MOSS, 2015; IMAEDA et al., 2014).

3.6 APRESENTAÇÃO CLÍNICA

Os sintomas clínicos nas DII são diversos e manifestam-se principalmente por dor abdominal e diarreia. No caso de DC ocorre dor abdominal, diarreia, esteatorreia, sangramento anal, principalmente se doença distal, massa abdominal, perda ponderal, febre, astenia, mal estar, anorexia, sintomas obstrutivos (devido estenoses ou fístulas), doença perianal (fístulas, dor, sangramento), abscessos (perianais ou abdominais), algumas vezes há sintomas urinários (quando existe envolvimento do ureter, devido a inflamação), deficiência de vitamina B12 (quando existe acometimento de íleo terminal), fístulas em diversas localizações e abdômen agudo. Quando existe acometimento do TGI alto pode ocorrer disfagia, pirose, dor epigástrica, náuseas, vômitos, fístulas para trato respiratório.

A RCU se apresenta com dor abdominal, em cólicas abdominais, urgência evacuatória, tenesmo, diarreia sanguinolenta, diarreia piosanguinolenta, massa abdominal, raramente perda ponderal, febre, astenia, inapetência, anemia, incontidência fecal e, pode evoluir para megacólon tóxico (CARDOZO; SOBRADO, 2015; PANACCIONE et al., 2014; RUBIN et al., 2019).

Se as doenças iniciam-se na infância pode ocorrer retardo do crescimento e do desenvolvimento.

3.6.1 Manifestações Extra-intestinais

As manifestações extra-intestinais nas DII são frequentes e variadas, podem acometer a mucosa oral, a pele, o fígado e as vias biliares (listadas a seguir):

Manifestações orais: com lesões granulomatosas (específicas da doença): em paralelepípedo e queilite granulomatosa e; não granulomatosas (devido atividade de doença): aftas, pioestomatite vegetante.

Manifestações dermatológicas: eritemas e fístulas perianais, eritema nodoso, pioderma gangrenoso, Síndrome de Sweet (dermatose neutrofílica), hidradenite supurativa; mais raramente psoríase, vitiligo, polimiosite, lupus cutâneo e esclerodermia. O tratamento das DII pode também acarretar alterações dermatológicas.

Manifestações oftalmológicas: ocorrem principalmente na DC, podem acometer diversas partes do globo ocular, por exemplo: episclerite, esclerite, uveíte,

ceratopatia, edema palpebral, blefarite, catarata, xeroftalmia, escleromalácia, entre outras.

Manifestações reumatológicas: artrite, artralgia, artrite reumatóide, espondiloartropatias, sinovite, entesopatias, sacroíleites, dactilite, periostite, osteoporose, osteomalácia secundária, Síndrome de Sjögren, arterite de Takayasu. Manifestações Hematológicas: o principal é a anemia, sobretudo a ferropriva, além dessa, as anemias de doenças crônicas e pela deficiência de vitamina B12 e do ácido fólico; ademais a anemia hemolítica, devido as medicações, ou ainda, um conjunto desses fatores.

Manifestações tromboembólicas: podem ocorrer tanto venosas quanto arteriais, mas as tromboes venosas são mais comuns. Esses eventos vaso-oclusivos são multifatoriais (estase do fluxo sanguíneo, desequilíbrio entre proteínas pró-coagulantes e antocoagulantes e alterações endoteliais).

Manifestações Hepáticas: podem ocorrer alterações hepatobiliares, sendo que a principal é a colangite esclerosante primária (CEP), mas também hepatite medicamentosa, hepatite autoimune (HAI), doença hepática por infiltração gordurosa, litíase biliar, colangite biliar primária (CBP). Essas alterações podem evoluir para cirrose hepática. No caso de CEP é mais comum na RCU, podendo haver manifestações diferentes das habituais, por exemplo, poupando o reto e ainda, podem complicar mais para neoplasia colorretal.

3.7 COMPLICAÇÕES

As DII são capazes de evoluir com algumas complicações, como já citadas: fístulas, estenoses, abscessos, necessidade de cirurgias com enterectomia, uso de colostomia, megacólon tóxico, perfurações, câncer colorretal, etc. No caso de doenças associadas podem ter outras complicações, por exemplo cirrose, hepatocarcinoma, etc. Podem ainda ocorrer displasia de cólon e câncer colorretal.

3.8 DIAGNÓSTICO

O diagnóstico correto da DC e da RCU, frente a sua classificação, localização e extensão; segundo a Classificação de Montreal é essencial, sendo que o

diagnóstico diferencial com outras doenças é igualmente importante para não expor o paciente a tratamento errado ou desnecessário.

A Investigação na anamnese sobre todos os sintomas nos diversos aparelhos (olhos, boca, articulares, por exemplo) se faz imprescindível. De forma análoga, deve-se realizar completa história clínica (história atual, pregressa, familiar, profissão, estilo de vida, dieta, calendário vacinal, por exemplo) e exame físico detalhado, inclusive inspeção anal e períneo além de toque retal.

Os exames laboratoriais de avaliação de atividade inflamatória devem ser pesquisados: hemograma, PCR, VHS, CAL, eletrólitos, função renal, função tireoideana, função hepática, bem como, dosagem de vitaminas.

Outros exames são os exames endoscópicos, principalmente com a colonoscopia, todavia, podem ser usados a retossigmoidoscopia e a cápsula endoscópica.

Os de imagem são muito importantes para o diagnóstico de DII, podem ser utilizado a Radiografia simples de abdômen, enema opaco, trânsito intestinal; em especial tomografia e a ressonância magnética, com técnicas de enterografia.

No caso da RCU, os principais achados à colonoscopia são difusos: edema da mucosa, friabilidade, microulcerações, que podem estar recobertas de fibrina e de úlceras menores, apresentando boa definição entre a área inflamada e a normal. Na grande maioria acomete o reto e raramente atinge o íleo terminal, entretanto, pode ocorrer íleite de refluxo.

No caso de DC os achados colonoscópicos são mucosa normal intercaladas com áreas de mucosa acometida, padrão salteado. Apresenta úlceras maiores e mais profundas, úlceras aftóides, úlceras lineares e a inflamação pode ser transmural. Nesse caso, raramente acomete o reto (AL-BAWARDY et al., 2017).

Podem ocorrer pontes mucosas tanto na RCU e na DC.

A histopatologia é importante; biopsiar as bordas das úlceras (para diagnóstico diferencial com colites infecciosas) e se possível atingir a submucosa para alcançar os granulomas.

No decorrer do tratamento e de evolução da doença é pertinente fazer rastreios de câncer colorretal, neoplasias ginecológicas e osteoporose.

3.9 DOENÇAS ASSOCIADAS

Pacientes com DII podem ter associado algumas outras doenças inflamatórias ou auto-imunes como o eritema nodoso, a colangite esclerosante primária, pioderma gangrenoso, doenças reumatológicas e artralguas. Isso posto, a investigação dessas comorbidades deve ser realizada conforme a sintomatologia ou alterações laboratoriais específicas.

3.10 DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

As DII são de difícil diagnóstico, é necessário utilizar a anamnese, o exame físico, bem como, os exames complementares com a finalidade de fechar o diagnóstico. Contudo, deve-se atentar para outros possíveis diagnósticos de colite ou íleite, evitando assim expor o paciente a tratamento errôneo e, por fim, desnecessário.

Um dos diagnósticos diferenciais são as colites ou íleites infecciosas, como por exemplo, por *Clostridium difficile*, amebíase, colites virais (citomegalovírus), *Yersinia enterocolitica*, tuberculose, entre outras.

Outras doenças também carecem ser afastadas como a colite isquêmica, a colite actínica, as vasculites, o uso de anti-inflamatórios não-hormonais, íleite por espondiloartropatias, linfomas, tumor carcinóide, sarcoidose, amiloidose, endometriose, assim por diante.

3.11 ACOMPANHAMENTO

Um dos desafios da DII é prever quais pacientes têm inflamação mucosa e estão em recaída da doença, sem utilizar exames invasivos. Alguns pacientes podem ser assintomáticos e ainda assim terem inflamação da mucosa a identificada pela colonoscopia (ZITTAN et al., 2016). Outro desafio é a diferenciação entre recaída clínica dos sintomas funcionais; nesses casos, os exames laboratoriais, monitorização com níveis de IFX e exames de imagem necessitam ser empregados.

Algumas vezes, sintomas funcionais são capazes de simular uma perda de resposta à terapia imunobiológica, esses sintomas, entretanto, podem ser difíceis de diferenciar da doença orgânica de base apenas pela sintomatologia (KEOHANE; QUIGLEY; SHANAHAN, 2010) e, por vezes, levam à suspensão da medicação. Os sintomas geralmente se apresentam com dor e diarreia - na ausência de inflamação

ativa diagnosticada por exames endoscópicos (VAUGHN; SANDBORN; CHEIFETZ, 2015). Outras causas são as complicações tardias como estenoses, fístulas, neoplasias ou infecções (*Clostridium difficile* e citomegalovírus) que produzem sintomas e não respondem a terapia biológica, do mesmo modo podem se confundir com sintomas de atividade de doença.

Existem estratégias para acompanhamento dos pacientes com DII, entre elas, os escores de avaliação de atividade de doença: o CDAI para DC (GOMOLLÓN et al., 2016; HARBORD et al., 2017) e os escores de Mayo, Truelove e Witt para RCU (MOSS; BRINKS; CARPENTER, 2013; IMAEDA et al., 2014). Apesar disso, os índices muitas vezes não refletem a presença de atividade de doença, especialmente nos casos leves (FERREIRO-IGLESIAS et al., 2016; ZITTAN et al., 2016), já os escores endoscópicos são considerados padrão ouro para prever recaída da DII, com alta sensibilidade e especificidade, entretanto, a colonoscopia é um exame invasivo. Por estes motivos, utilizam-se alguns biomarcadores (PCR, CAL, VHS) e a dosagem do IFX (para a) com a finalidade de monitorar os pacientes.

A PCR é de fácil acesso, todavia pode se elevar devido a outros processos inflamatórios sistêmicos; além da DII, a CAL é mais específica do que outros marcadores séricos e não é afetada por processos extra intestinais (FERREIRO-IGLESIAS et al., 2016).

Existe uma correlação inversa entre o PCR e o nível de IFX, isso é demonstrado em diversos estudos. Marits et al. observaram que baixos níveis de IFX eram vistos em pacientes com altos níveis de PCR e baixos níveis de ALB, além disso, há uma alta eliminação da droga pela mucosa inflamada. O nível de IFX em conjunto com a PCR sérica tem valor para prever perda de resposta a IFX. Uma revisão sistemática de Moore, Corbett e Moss mostrou que a média da PCR em pacientes com níveis subterapêuticos de IFX era maior (MOORE; CORBETT; MOSS, 2016), o mesmo foi demonstrado por Cornillie et al. e outros autores; pacientes com níveis adequados de IFX apresentaram PCR em níveis adequados, já os pacientes com níveis subterapêuticos tinham níveis elevados de PCR. A média da PCR no estudo TAXIT foi de 1,8 mg/L. (UNGAR et al., 2016; VANDE CASTEELE et al., 2014; CORNILLIE et al., 2014; YARUR et al., 2015; MARITS et al., 2014; ROBLIN et al., 2017; ROBLIN et al., 2015).

Além das provas de atividade inflamatórias com o PCR e VHS, a CAL é uma forma de monitoramento das DII. A CAL é uma proteína ligadora de cálcio e de

zinco, presente no citosol de neutrófilos, granulócitos, monócitos e macrófagos; dispõe de propriedades antimicrobianas, antiproliferativas e fungistática. É encontrada no plasma, em alguns fluidos corporais e, em macrófagos ativados.

A CAL possui a vantagem de ser um marcador não invasivo, de ser simples, sensível e específica em relação a colonoscopia (ZITTAN et al., 2016), reflete as concentrações de CAL dos neutrófilos de cólon e do reto (KOTZE et al., 2015).

Conquanto, é resistente a degradação intestinal e estável nas fezes, à temperatura ambiente. Baixos níveis de CAL podem sugerir remissão endoscópica em pós-operatório ileal em DC, assim como, sugerem remissão clínica e cura de mucosa em RCU e DC (ZITTAN et al., 2016).

Na presença de inflamação na mucosa intestinal, ocorre exsudação das células inflamatórias no lúmen, devido a migração de neutrófilos através da parede intestinal comprometida.

A CAL pode ser usada para monitorar pacientes com DII colônica, diminuindo a necessidade de exames invasivos, para avaliação da atividade de doença; além disso, é capaz de ajudar na diferenciação das doenças funcionais. É útil para acompanhamento de pacientes com DII em uso de IFX. Apesar de proficiente não é específica de DII, podendo estar aumentada em doenças celíacas, em neoplasias e outras infecções intestinais e, ainda, com o uso de anti-inflamatórios não esteroidais. (ZITTAN et al., 2016; FERREIRO-IGLESIAS et al., 2016; KOTZE et al., 2015).

Kotze et al. encontraram valores de CAL de 50.5 µg/g em SII, 405 µg/g em DC e 457 µg/g em RCU, sem diferença estatística entre DC e RCU, mas com diferença entre aqueles com doença ativa ou em remissão (KOTZE et al., 2015), enquanto Vieira et al. encontraram níveis de 686 µg/g em pacientes com DII (VIEIRA et al., 2009). Esses achados sugerem que com o acompanhamento e otimização de IFX pode-se auxiliar no controle clínico das DII.

A CAL combinada com o nível de IFX é capaz de prever recaída em mais 85% dos pacientes (HUANG et al., 2015; ROBLIN et al., 2017)

Outro fator relacionado aos níveis de IFX é a albumina. A ALB é a proteína mais abundante no plasma humano, tem detém importante papel no transporte e no metabolismo de drogas; é sintetizada no fígado, que é responsável pela manutenção da concentração da ALB no plasma. A desnutrição também influencia seus níveis séricos, posto que, os pacientes com DII, principalmente RCU têm desnutrição devido perda de nutrientes e (a perda) de líquidos nos episódios de diarreia. A ALB

influencia a disponibilidade de drogas, liga-se a moléculas pequenas, polipeptídios e imunoglobulinas (na porção Fab). As porções livres de droga são mais susceptíveis a excreção, essa ligação com a ALB diminui a sua perda.

Marits et al. observaram que pacientes com baixos níveis de IFX tinham maiores taxa de PCR e menores níveis de ALB. Fasanmade et al. observaram níveis de IFX menores em pacientes com níveis séricos de ALB mais baixos e que altos níveis de ALB têm menores taxas de *clearance* de IFX. Conseqüentemente, verificou-se maior meia-vida da medicação e melhor resposta clínica (MARITS et al., 2014; FASANMADE et al., 2010; SUZUKI et al., 2015).

Em um estudo Ungar et al., Moore, Corbett e Moss mostraram que exames endoscópicos com cura da mucosa tinham níveis mais altos de IFX e normalização da PCR, além de mostrarem que níveis mais altos tinham maiores taxas de cicatrização da mucosa (UNGAR et al., 2016).

3.12 TRATAMENTO

O tratamento das DII é variado e existem diferenças entre a DC e RCU. As metas terapêuticas do tratamento das DII visa a diminuição no uso de corticóides, a cura de mucosa intestinal, evitando complicações, cirurgias e hospitalizações (KHANNA; JAIRATH; FEAGAN, 2017).

Na DC, com acometimento leve a moderada, pode ser tratada com aminosalicilatos (mesalazina), budesonida MMX ou corticóide sistêmico. O uso de corticóide sistêmico, a longo prazo, pode acarretar um grande número de efeitos colaterais, entre eles: hipertensão arterial, diabetes, obesidade, osteoporose, etc; por isso, não são adequados para tratamento de manutenção (RAMOS; FAUBION; PAPADAKIS, 2017).

Outra opção terapêutica são os imunossupressores como tiopurinas (AZA, 6-mercaptopurina), MTX e ciclosporina. Esses, são prescritos aos pacientes que falharam na primeira linha de tratamento.

Outra opção são os imunobiológicos, sendo que os primeiros a serem usados foram os anti-TNF. Dessa forma, os que podem ser usados na DC são: IFX, adalimumabe, certolizumabe pegol, golimumabe. Estas medicações são indicadas nos casos moderados e graves, tanto para indução de remissão quanto para terapia

de manutenção. São eficazes, igualmente, no tratamento de fístulas. O primeiro anti-TNF usado foi o IFX, por isso, é um dos mais utilizados e indicados.

As anti-integrinas são outra classe de imunobiológicos, por exemplo, o natalizumabe e o vedolizumabe. O vedolizumabe é um anticorpo monoclonal IgG1 contra alfa-4 beta-7 integrina, humanizado, específico do intestino, regula seletivamente a migração de linfócitos ao intestino (SHIVASHANKAR; PARDI, 2017; DEEPAK, 2017; HANAUER et al., 2013; SANDS et al., 2014). Podem ser usados em pacientes com DC moderada e grave, experimentados a anti-TNF ou virgens de tratamento imunobiológico. São indicados para indução de remissão e para manutenção de tratamento. Contudo, para o tratamento de fístulas ainda é necessário mais estudos.

Uma outra classe de imunobiológicos é o Ustequimumabe, um anticorpo humano IgG1, que bloqueia IL-12 e IL-23; usado para pacientes com DC moderada e grave, que falharam a tratamento imunossupressor ou imunobiológico prévio, mas também, pode ser usado para pacientes não experimentados em imunobiológicos (DEEPAK, 2017).

Uma nova classe de imunobiológicos são as moléculas pequenas de uso oral, que são bloqueadoras da tirosina quinase da família JAK, as quais inativam a sinalização intracelular, representados pelo Tofacitinibe. Essa medicação bloqueia o JAK 1, 2 e 3- sendo indicada para pacientes com DC moderada a grave. Observou-se melhor eficácia em pacientes que não usaram anti-TNF previamente (BOLAND, 2017).

Os pacientes, muitas vezes, necessitam de tratamento cirúrgico devido aos abscessos, as estenoses e as fístulas. Consequentemente, é recomendado implementar (por isso, deve-se ter) um tratamento multidisciplinar com o acompanhamento do cirurgião (LIGHTNER; FAUBION; FLETCHER, 2017; Singh, 2017).

Já na RCU, em pacientes com doença leve a moderada, o tratamento pode ser feito com mesalazina oral, com ou sem corticóide. Já nos casos de proctite leve pode ser usado mesalazina supositório, tanto na indução como na remissão.

No caso de colite esquerda pode ser administrado o mesalazina enema; nesse caso deve ser associado à terapia oral. Se o paciente não responder, utilizar o budesonida MMX oral, porém essa medicação deverá ser aplicada apenas na indução.

Pacientes com doença grave ou hospitalizados é necessário uso de corticóide sistêmico, para indução da remissão.

Outra opção são os imunossuppressores: tiopurinas, MTX e ciclosporina que podem ser usados na indução da remissão e, também, para manutenção as tiopurinas.

Outra opção de tratamento são os imunobiológicos, da mesma forma que na DC, para pacientes graves ou não respondedores à terapia inicial, permitem serem usados isoladamente ou combinados com imunossuppressores. Uma das classes são os anti-TNF (IFX, adalimumabe, golimumabe), tanto na indução, como na manutenção do tratamento de RCU. Outra classe de biológico que pode ser usado é o Vedolizumabe (droga anti-integrina; com inibição seletiva de integrinas alpha-4 beta-7), tanto para pacientes que não foram expostos à terapia biológica prévia, (mas) como àqueles que falharam na terapia anti-TNF. Desta forma, pode ser usado para indução e para manutenção do tratamento (DE VOS et al., 2018; FEAGAN et al., 2014).

Outra opção é o uso de Tofacitinibe (inibidor não seletivo da enzima JAK); seja esse para indução ou para a para manutenção da remissão em pacientes com RCU moderada e grave (RUBIN et al., 2019; BOLAND, 2017).

Para pacientes que tiveram perda da resposta secundária ao anti-TNF é recomendado medida de nível e também de anticorpos para avaliar a causa.

Os pacientes, entretanto, devem ser avaliados em conjunto com o cirurgião, principalmente nos casos graves, não-respondedores ou refratários ao tratamento. Por conseguinte, é necessário, avaliar a possibilidade de colectomia eletivamente .

Ademais, o tratamento de RCU com transplante de microbiota fecal ainda requer mais estudos (RUBIN et al., 2019).

3.12.1 As doenças Inflamatórias Intestinais e o Infliximabe

É bem definido que os pacientes com DII apresentam aumento da produção do TNF, uma citocina pró-inflamatória, produzida pelos dos macrófagos, monócitos e linfócitos-T na mucosa intestinal. Atribui-se a esse quadro os sintomas clínicos, bem como, a atividade endoscópica da doença (MAGRO et al., 2017).

O primeiro imunobiológico, usado no tratamento dos casos mais graves de DII, foi um medicamento anti-TNF, chamado IFX.

Os medicamentos anti-TNF, são capazes de induzir e manter a remissão da doença, além disso, proporcionam a cicatrização da mucosa intestinal (YARUR et al., 2015).

O uso do IFX nas DII começou no fim dos anos 90, inicialmente para DC e posteriormente para RCU, com excelentes resultados, em especial, nos casos mais graves das doenças, visto que o mesmo, proporciona cicatrização da mucosa nas DII (PARRA et al., 2016).

Certamente, este medicamento é muito efetivo, tanto no tratamento de indução quanto no de manutenção da remissão das DII (SCHNITZLER et al., 2009). É uma imunoglobulina quimérica IgG1 (75% humano e 25% murino). Sendo que, o componente murino é responsável pela imunogenicidade da droga, como também é responsável pela formação de anticorpos (O'MEARA; NANDA; MOSS, 2014; MOSS; BRINKS; CARPENTER, 2013). Os anticorpos anti-IFX (ATI), por sua vez, são responsáveis pelos eventos adversos do tratamento (PÉREZ-PITARCH et al. (2015) e podem acarretar redução da eficácia do IFX (O'MEARA; NANDA; MOSS, 2014; GIONCHETTI et al., 2016; HARBORD et al., 2017; VERMEIRE et al., 2007).

Alguns estudos estimam que após um ano de tratamento, apenas 40-50% dos pacientes manterão a remissão da doença, (PÉREZ-PITARCH et al., 2015; CORNILLIE et al., 2014; MOSS, 2015; HUANG et al., 2015) enquanto outros, estimam uma perda anual da resposta um pouco mais baixa ou seja entre 10-13% (VANDE CASTEELE et al., 2012; ROBLIN et al., 2017).

Os medicamentos ditos biológicos revolucionaram o tratamento de doenças crônicas inflamatórias em geral, em virtude dos bons resultados que conseguem produzir. São indicados atualmente não só em pacientes com DII, mas igualmente, em outras especialidades médicas, como por exemplo na dermatologia e na reumatologia.

Existem várias classes de biológicos, sendo que no caso das DII uma das principais classes são os medicamentos anti-TNF. Entre eles o IFX, o adalimumabe e certolizumabe pegol.

O estudo Atlas avaliou a dosagem do TNF e do anti-TNF em amostras sanguíneas e da mucosa de íleal e colônica de pacientes com DC ou RCU, na presença de atividade inflamatória ou não. Encontrou uma relação positiva entre IFX no tecido (íleo e cólon) e no soro em pacientes com mucosa intestinal normal. Já, no tecido inflamado, não encontrou essa correlação. No tecido com grave inflamação os

níveis de anti-TNF são menores, sugerindo depuração mais rápida, demonstrando que a medicação é perdida nas fezes do cólon inflamado. Yarur et al. observaram altos níveis de anti-TNF no tecido inflamado, mas em quantidades insuficientes para neutralizar o TNF aumentado da mucosa inflamada, que é maior do que na mucosa normal (YARUR et al., 2015; MARITS et al. 2014).

Como já descrito, alguns pacientes experimentam uma perda na resposta ao tratamento com o decorrer do tempo, já outros pacientes não respondem desde o início à terapia biológica. São os ditos, não respondedores primários.(DREESEN et al., 2018).

O IFX é administrado via endovenosa, com dose baseada no peso do paciente, 5 a 10 mg/kg. O regime é definido com fase de indução feito na semana 0, 2 e 6 semanas, e fase de manutenção com administração a cada 8 semanas. Sabe-se que a terapia programada de infusão de IFX (a cada 8 ou 6 semanas), (DROBNE et al., 2015; ORDÁS et al., 2012; VANDE CASTEELE et al., 2013) diminui a recaída da doença em relação a dose episódica, pois os pacientes respondem melhor e apresentam menores taxas de complicações, além de diminuir a formação de anticorpos (SCHNITZLER et al., 2009; VERMEIRE et al., 2007; BAERT et al., 2003; LICHTENSTEIN, 2013).

As drogas antagonistas do TNF são caras para o sistema de saúde, sendo que a necessidade de manutenção do tratamento perpetua esses custos. A diminuição da droga, em pacientes com níveis supratherapêuticos é um fator importante para que haja diminuição do custo, além de diminuição de efeitos adversos. A monitorização dos níveis de IFX ajuda, por conseguinte, a identificar os não respondedores que, portanto, não se beneficiaram do tratamento (VANDE CASTEELE et al., 2015; PARRA et al., 2016).

Os pacientes com níveis inadequados de IFX necessitam de otimização no tratamento, a qual poderá ser realizada diminuindo o intervalo entre as doses, duplicando a dose administrada ou ambas as coisas. Cada paciente, entretanto, responde de maneiras diversas a essas mudanças de tratamento. Dreesen et al. encontraram como mais custo efetivo o tratamento combinado com diminuição do intervalo e dobrar a dose do IFX (DREESEN et al., 2018). Embora essa conduta aumente ainda mais os custos, na maioria das vezes, inicia-se com diminuição do intervalo entre as infusões.

O estudo TAXIT (VANDE CASTEELE et al., 2015; CORNILLIE et al., 2014),

primeiro estudo prospectivo, incluiu pacientes com DC ou RCU, moderada a grave, que estavam em terapia de manutenção com IFX, com estabilidade clínica. Foram randomizados em dois grupos, um recebeu a terapia baseado no nível sérico e o outro baseado pela clínica, mas todos foram otimizados no início do estudo. Após ajuste inicial da dose, não houve diferenças entre os grupos em manter a dosagem do nível sérico, ambos os grupos alcançaram a estabilidade, ainda não houve diferenças estatísticas entre os grupos em relação a manutenção de terapia e presença de ATI. No início do estudo, menos da metade dos pacientes tinham doses adequadas de IFX. Apesar disso, no grupo da otimização empírica ocorreram mais recaídas da doença (17,3% contra 5,5%). Após a primeira otimização, não foi observado a necessidade de novas mudanças.

Uma outra causa de perda de resposta é a imunogenicidade, devido a formação de ATI, que são anticorpos contra as drogas anti-TNF. Isso ocorre principalmente na administração episódica da medicação, mas mesmo com a administração frequente e intercalada pode haver a formação de anticorpo em 6-17% (VAN ASSCHE et al., 2008; MOSS, 2015; VAUGHN et al., 2014; BAERT et al., 2003). Os anticorpos geralmente são do tipo IgG e se ligam ao sistema retículo endotelial, acelerando o *clearance* da droga e aumentando o risco de perda da resposta e de reações infusionais. Uma das causas da formação de anticorpos é o nível sérico baixo da droga anti-TNF. Isso pode ocorrer devido a inadequada otimização da medicação (VAUGHN; SANDBORN; CHEIFETZ, 2015). Os ATI se ligam ao IFX e formam complexos imunes. Estes, por sua vez, reduzem a exposição da droga e, também, levam a um aumento do *clearance* da medicação, levando a diminuição do nível sérico da droga, para níveis não terapêuticos. Além da diminuição da eficácia da medicação os ATI levam a aumento de reações infusionais (VAN STAPPEN et al., 2017; HERON, 2017; MASER et al., 2006).

A dosagem de ATI pode ser feita por diversos métodos, contudo, a maioria é droga-sensível. Esse método não permite a dosagem de ATI na presença de IFX, logo os resultados inconclusivos de ATI são vistos, quando na presença da droga. Outro método de dosagem de ATI é realizado com ensaios droga tolerantes, os quais detectam a presença de anticorpo mesmo com presença de droga; Nesse segundo método é possível detectar de maneira mais proficiente a presença de anticorpo. A otimização do tratamento é ineficaz quando o nível de ATI é alto. (DREESEN et al., 2018).

A presença de ATI altera a decisão da terapêutica, se níveis baixos pode-se optar por otimização de tratamento, agora se ATI estiver alto, a opção de troca de droga pode ser melhor.

A presença de ATI pode ocorrer de maneira transitória; nesse caso, nem sempre há piora clínica; Porém, se persistente, é possível verificar a perda de resposta clínica, ainda, sobrevém maiores taxas de hipersensibilidade. Este caso é definido com ATI presente em pelo menos duas dosagens consecutivas.

Os ATI podem aparecer em qualquer momento, mas a maioria das situações se desenvolvem nos primeiros 12 meses de tratamento com anti-TNF. Na presente pesquisa, os pacientes com ATI positivo usavam o IFX há 3,8 anos, em média, variando de 1 ano a 7 anos (ROBLIN et al., 2015).

A necessidade de cirurgia em pacientes com DC é alto mesmo com tratamento adequado, além disso, mesmo após a cirurgia a recorrência de doença pós cirurgia também é alta. Geralmente ocorre na anastomose cirúrgica, principalmente, na anastomose ileocecal ou de intestino delgado. Isso é avaliado pelo escore de Rutgeers que classifica a severidade da inflamação. O tabagismo, fenótipo da doença e as cirurgias prévias são associadas ao maior risco de recaída. Além disso Fay et al. mostrou que em níveis baixos de IFX e ATI há maior risco de recorrência endoscópica da doença (FAY et al., 2017).

Existem formas de evitar a formação de ATI, a infusão em intervalos regulares e dose adequadas estão entre elas, mas também, o uso de imunomoduladores. Essas drogas são úteis na terapia combinada com anti-TNF; pois, além de auxiliarem na cicatrização da mucosa, atuam na diminuição de formação de ATI. (DREESEN et al., 2018).

Estudos mostraram que a terapia combinada com AZA tiveram maiores níveis de IFX, diminuição da formação de ATI e maiores taxa livres de corticoide, comparando com IFX monoterapia, tanto na DC e RCU (HERON, 2017; COLOMBEL et al., 2010; PANACCIONE et al., 2014; FEAGAN et al., 2014).

O estudo SONIC (Study of Biologic and Immunomodulator Naive Patients in Crohn's Disease) foi um estudo randomizado duplo cego, multicêntrico (92 centros), seguiu pacientes por 30 semanas, com extensão de 20 semanas no braço em que o cegamento foi mantido, incluiu pacientes com CDAI entre 220-450, sem uso de AZA ou 6-mercaptopurina, MTX ou uso de outro anti-TNF. Os pacientes foram randomizados em:

- a) IFX EV 5 mg/kg de peso + placebo via oral, IFX em monoterapia;
- b) AZA 2,5 mg/kg + placebo Endovenoso, AZA monoterapia;
- c) IFX + AZA; combinados.

Tratamento de indução nas semanas 0, 2 e 6 depois a cada 8 semanas. Os paciente foram seguidos por 30 semanas, e mantido o cegamento extendido por mais 20 semanas, fechando 50 semanas. Mesalasin oral foi continuada, corticóide pode ser usado até a dose de 40 mg de prednisona ou 9 mg de budesonida até a 14ª semana, depois com redução da dose para 5 e 3 mg respectivamente.

Acompanhado com escores de CDAI, realizado exames endoscópico na entrada do estudo e na semana 26ª nos pacientes com úlceras.

Foi definido remissão com CDAI menor que 150 pontos, livre de corticóide (budesonida menor que 6 mg e sem corticóide sistêmico por pelo menos 3 semanas). Cura da mucosa e ausência de ulcerações na semana 26. Pacientes que necessitaram de cirurgia ou que saíram do estudo não foram considerados em remissão.

Obteve-se uma remissão de 60% no grupo combinado e de 40 % no grupo da azatioprina. Pelo estudo SONIC conclui-se que a terapia combinada é mais eficiente do que o IFX sozinho ou AZA isolada. Na terapia combinada obteve-se maiores taxas de cura de mucosa; conjuntamente, menores taxas de ATI: 0.9% contra 14,6 %. Da mesma forma, foi possível observar menores taxas de reações a infusão (COLOMBEL et al., 2010)

Já no caso da RCU o Estudo Success avaliou a AZA sozinha, IFX sozinho e terapia combinada no tratamento de pacientes com RCU severa a moderada, pelo escore de Mayo. Foi um estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego, com seguimento por 16 semanas . Pacientes sem uso prévio de anti-TNF, sem uso de AZA por pelo menos 3 meses, ou qualquer outro imunossupressor, antibióticos ou terapia retal. Uso de corticóide foi permitido, mas com redução progressiva até no máx 2,5 mg ao dia de prednisona ou equivalente.

O estudo foi feito da seguinte forma:

- a) IFX sozinho, na dose 5 mg/kg de peso, nas semanas 0, 2, 6 e 14 semanas , associado a placebo oral;
- b) AZA sozinha, na dose de 2,5 mg/kg de peso associado a placebo endovenoso;
- c) IFX e AZA, terapia combinada.

A taxa de remissão livre de corticóide, foi maior no grupo de terapia combinada, e similar entre os outros dois grupos. A cura da mucosa também foi maior no grupo de terapia combinada. Houve melhora do escore de Mayo no grupo combinado e do IFX em comparação a AZA sozinha e menores taxas de ATI no grupo combinado do que IFX apenas.

Tanto as tiopurinas quanto o MTX podem ser usados na terapia combinada de DII, com efeito e similar; eles atuam principalmente na imunogenicidade diminuindo a formação de ATI (DROBNE et al., 2015).

O efeito benéfico das tiopurinas na terapia combinada se mantém mesmo após a suspensão da medicação; com manutenção apenas em monoterapia de IFX nos pacientes com DC. Isso ocorre com pelo menos 6 meses de uso de imunomodulador e se os níveis de IFX forem detectáveis no momento da retirada. Uma opção adequada é a dosagem de nível de IFX antes da decisão de suspensão de imunomodulador (DROBNE et al., 2015; SULTAN; BERKOWITZ; KHAN, 2017; FASANMADE et al., 2010).

Um dos riscos de terapia combinada é o aumento de infecções oportunistas e de malignidade, por isso é necessário pesar tais riscos, bem como, os benefícios do tratamento combinado.

Os efeitos colaterais mais comuns do IFX são relacionados a imunogenicidade (reações agudas a infusão e reações de hipersensibilidade) e relacionadas a imunossupressão (infecções virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias e infecções oportunistas). Há um aumento de casos de neoplasias: linfoma hepatoesplênico de células T, em pacientes com uso concomitante com tiopurinas, além de aumento do risco de melanoma. Existe também o risco de exacerbação de doenças autoimunes pré-existentes ou seu surgimento. O aparecimento de lesões de pele, artrite ou alterações reumatológicas, após o início de tratamento com IFX são chamadas de paradoxais. As lesões de pele aparecem nos pacientes com terapia com IFX, caracterizadas por lesões psoriariformes e eczematiformes, localizadas nas palmas, solas e escalpo, geralmente. Os pacientes podem desenvolver artralgia, após a terapia biológica, mesmo sem doença reumatológica prévia ao tratamento (COUTZAC et al., 2015).

As doses dos imunomoduladores é feita da seguinte forma: o MTX é administrado via subcutânea, na dose de 25mg, semanalmente, por 12 semanas, depois na dose de 15mg semanalmente, e AZA na dose baseado no peso 2 a 2,5

mg/kg diariamente por via oral (SULTAN; BERKOWITZ; KHAN, 2017).

A adição de tiopurinas ao anti-TNF é uma estratégia nos casos de perda de resposta por imunogenicidade, com aumento do nível sérico e eliminação de ATI e melhora na resposta clínica (UNGAR et al., 2017; MARITS et al., 2014).

O uso de MTX foi similar a tiopurinas em diminuir os ATI e aumentar o nível de IFX, em comparação a monoterapia em DC, com melhora da resposta imune ao IFX, fato esse que se comprovou no estudo COMMIT e também por Fasanmade et al. (SULTAN et al., 2017; FASANMADE et al., 2010; FEAGAN et al., 2014).

No estudo de Marits *et al* encontraram níveis de ATI menores em pacientes com imunossupressor, quase todos os pacientes em monoterapia tinham níveis indetectáveis de IFX e ATI positivo, também demonstraram diminuição progressiva do nível de IFX durante a terapia de manutenção (MARITS et al., 2014).

O uso de imunomoduladores associados à terapia biológica também reduzem a perda de eficácia da droga e diminuem a formação de anticorpos (DROBNE et al., 2015; MASER et al., 2006; VANDE CASTEELE et al., 2012).

A presença de ATI pode ser transitória, o que pode não ocasionar piora clínica; pode ser persistente; esse último está associado a perda de resposta clínica e maiores taxas de hipersensibilidade, neste caso, é definido com ATI presente em pelo menos duas dosagens consecutivas.

Existem formas de evitar a formação de ATI, a infusão em intervalos regulares e dose adequadas estão entre elas, mas também, uso de imunomoduladores. Essas drogas são úteis na terapia combinada com anti-TNF; pois, além de auxiliarem na cicatrização da mucosa, atuam na diminuição de formação de ATI (DREESEN et al., 2018).

Estudos mostraram que a terapia combinada com AZA tiveram maiores níveis de IFX, diminuição da formação de ATI e maiores taxa livres de corticoide, comparando com IFX monoterapia, tanto na DC e RCU (HERON, 2017; COLOMBEL et al., 2010; PANACCIONE et al., 2014; FEAGAN et al., 2014).

Tanto as tiopurinas quanto o MTX podem ser usados na terapia combinada de DII, com efeito e similar; eles atuam principalmente na imunogenicidade, diminuindo a formação de ATI (DROBNE et al., 2015).

O efeito benéfico das tiopurinas na terapia combinada se mantém mesmo após a suspensão da medicação; com manutenção apenas em monoterapia de IFX nos pacientes com DC. Isso ocorre com pelo menos 6 meses de uso de

imunomodulador e se os níveis de IFX forem detectáveis no momento da retirada. Uma opção adequada é a dosagem de nível de IFX antes da decisão de suspensão de imunomodulador (DROBNE et al., 2015; SULTAN et al., 2017; FASANMADE et al., 2010; HERON, 2017).

Um dos riscos de terapia combinada é o aumento de infecções oportunistas e de malignidade, por isso é necessário avaliar tanto os riscos, como os benefícios do tratamento combinado.

Os efeitos colaterais mais comuns do IFX são relacionados a imunogenicidade (reações agudas a infusão e reações de hipersensibilidade) e a imunossupressão (infecções virais, bacterianas, fúngicas, parasitárias e infecções oportunistas). Há um aumento de casos de neoplasias: linfoma hepatoesplênico de células T em pacientes com uso concomitante com tiopurinas, além de aumento do risco de melanoma. Existe também o risco de exacerbação de doenças autoimunes pré-existentes ou seu surgimento. O aparecimento de lesões de pele, artrite ou alterações reumatológicas, após o início de tratamento com IFX são chamadas de paradoxais. As lesões de pele aparecem nos pacientes com terapia com IFX, caracterizadas por lesões psoriariformes e eczematiformes, localizadas nas palmas, solas e escalpo, geralmente. Os pacientes podem desenvolver artralgia, após a terapia biológica, mesmo sem doença reumatológica prévia ao tratamento (COUTZAC et al., 2015).

As doses dos imunomoduladores é feita da seguinte forma: o MTX é administrado via subcutânea, na dose de 25mg, semanalmente, por 12 semanas, depois na dose de 15mg semanalmente, e AZA na dose baseado no peso 2 a 2,5 mg/kg diariamente por via oral (SULTAN et al., 2017).

A adição de tiopurinas ao anti-TNF é uma estratégia nos casos de perda de resposta por imunogenicidade, com aumento do nível sérico e eliminação de ATI e melhora na resposta clínica (UNGAR et al., 2017; MARITS et al., 2014).

O uso de MTX foi similar a tiopurinas em diminuir os ATI e aumentar o nível de IFX, em comparação a monoterapia em DC, com melhora da resposta imune ao IFX isso se comprovou no estudo COMMIT e também por Fasanmade et al. (SULTAN et al., 2017; FASANMADE et al., 2010; FEAGAN et al., 2014).

No estudo de Marits et al. encontraram níveis de ATI menores em pacientes com imunossupressor, quase todos os pacientes em monoterapia tinham níveis

indetectáveis de IFX e ATI positivo, também demonstraram diminuição progressiva do nível de IFX durante a terapia de manutenção (MARITS et al., 2014).

O uso de imunomoduladores, associados a terapia biológica, também reduzem a perda de eficácia da droga e diminuem a formação de anticorpos (DROBNE et al., 2015; MASER et al., 2006; VANDE CASTEELE et al., 2012).

A mucosa intestinal, sem inflamação, está associada à melhor resposta ao tratamento, à diminuição das cirurgias e das hospitalizações; sendo que, houve melhora da qualidade de vida nos pacientes com DII. Os anti-TNF mostraram-se capaz de levar a cicatrização da mucosa intestinal, possibilitando a melhora do paciente (UNGAR et al., 2016). Níveis adequados de IFX e ausência de ATI estão associados à normalização de PCR, resposta clínica, remissão de doença, cicatrização da mucosa e resposta em fístulas perianais. Essas características são fatores prognósticos da manutenção de remissão clínica do paciente em terapia com anti-TNF (FAY et al., 2017; PARRA et al., 2016).

Alguns autores (VAUGHN et al., 2014; VAUGHN; SANDBORN; CHEIFETZ, 2015) mostram que na terapia proativa a recorrência da doença e a taxa de efeitos adversos a infusão foram menores, inclusive com menor necessidade de suspensão da medicação. Portanto, conclui-se que a terapia proativa do IFX possui um impacto importante em relação a duração de manutenção da terapia.

3.13 VIGILÂNCIA

Devido ao risco aumentado de displasia e de câncer colorretal deve-se fazer exames de vigilância para detecção precoce dessas alterações, nos pacientes com DII.

No caso de DC a colonoscopia é indicada após 8 a 10 anos do diagnóstico, e repetida a cada 1 a 3 anos. Se for associada a CEP é indicada anualmente (GARG; VELAYOS; KISIEL, 2017).

Para os pacientes com RCU a vigilância de displasia com colonoscopia deve iniciar após 8 anos do diagnóstico, depois deve manter o acompanhamento a cada 1 a 3 anos conforme fatores de risco de câncer colorretal. Pacientes com RCU e CEP devem ter uma colonoscopia no momento do diagnóstico e depois anualmente. Lesões suspeitas necessitam ser ressecadas; lesões extensas ou multifocais está indicada proctocolectomia.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos do Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, sob o registro CAAE: 44308415.0.0000.0096.

Trata-se de estudo retrospectivo transversal, realizado pela revisão dos prontuários de todos os pacientes com DII, ou seja, DC ou RCU, do ambulatório de DII do Hospital Nossa Senhora das Graças, que no período de junho de 2014 até julho de 2016 foram submetidos a avaliação dos níveis séricos de IFX e do ATI. E reavaliação da conduta um ano após a última coleta, em agosto de 2017.

Os pacientes foram selecionados de acordo com os seguintes critérios:

4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

- a) Ter realizado pelo menos uma dosagem dos níveis séricos de IFX;
- b) Estar em terapia de manutenção com IFX (5 a 10 mg/kg de IFX a cada 8 semanas, após período inicial de indução com 3 doses, nas semanas zero, dois e seis);
- c) Idade acima de 18 anos.

4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- a) Indisponibilidade de dados sobre o paciente para estudo;
- b) Não ter assinado Termo de Consentimento Livre Esclarecido do estudo.

4.3 CARACTERÍSTICAS DA POPULAÇÃO

Todos os pacientes apresentavam o diagnóstico de DII conforme avaliação clínica, exames endoscópicos, imagem e histopatologia (GOMOLLÓN et al., 2016; MAGRO et al., 2017). Além disso, os pacientes foram avaliados pela classificação de Montreal (SATSANGI et al., 2006), de acordo com a idade de início e extensão da doença e quanto ao comportamento: padrão não-estenosante e não-penetrante, padrão estenosante, padrão penetrante e comportamento perineal.

As coletas das amostras dos pacientes foram colhidas sempre antes da infusão do IFX e armazenadas a -20°C . Posteriormente, foram encaminhadas à *University Hospital Leuven*, na Bélgica, onde foi realizada dosagem do IFX pela técnica: Infiximab *ELISA* (Laboratory for Pharmaceutical Biology, KU Leuven, distributed by apDia (SCHMITZ et al., 2016; VAN ASSCHE et al., 2008; VANDE CASTEELE et al., 2013; VERMEIRE et al., 2007; VANDE CASTEELE et al., 2012).

Alguns pacientes foram submetidos a mais de uma dosagem do IFX (no máximo três), os motivos foram, em geral, quando havia necessidade de maior controle da resposta terapêutica, suspeita de falha terapêutica ou dúvida sobre o melhor intervalo entre as infusões de IFX e para comprovação se as alterações da dose de infusão de IFX e intervalo entre elas levaram à obtenção dos níveis terapêuticos desejados.

Foram avaliados os dados referentes de cada amostra coletada, mas para análise estatística final, foram analisados somente os dados referentes à primeira coleta. As análises foram feitas para as primeiras dosagens de cada paciente e, posteriormente somando-se a segunda e terceira coletas.

O nível sérico do IFX foi considerado como terapêutico quando entre 3 a 7 $\mu\text{g}/\text{ml}$. Supraterapêutico se acima de 7 e subterapêutico se inferior a 3 $\mu\text{g}/\text{ml}$, sendo o limite inferior de detecção de 0,3 $\mu\text{g}/\text{ml}$. O nível sérico terapêutico do IFX, foi considerado o fator determinante para sua manutenção ou não. Ainda no mesmo laboratório, foi avaliado a presença e o nível do ATI, podendo estar: a) ausente; b) em nível baixo ($< 8 \mu\text{g}/\text{ml}$) ou c) em nível alto ($>$ ou igual $8 \mu\text{g}/\text{ml}$) (VANDE CASTEELE et al., 2013; PÉREZ-PITARCH et al., 2015; VANDE CASTEELE et al., 2015).

4.4 TIPOS DE ANÁLISES REALIZADAS

Foram realizadas as seguintes análises:

- a) Número de casos cuja análise da dosagem do IFX acarretou na manutenção da dose do IFX, otimização da dose, suspensão do IFX ou ainda aumento do intervalo entre as infusões;

- b) Relação entre os níveis séricos de IFX e do ATI dos pacientes com DII e o uso concomitante ou não de imunossupressor (AZA, 6-mercaptopurina e MTX);
- c) A relação entre o nível do IFX encontrado com o resultado das provas de atividade inflamatória: PCR, a VHS e CAL. Foi estabelecido para análise do resultado da PCR, o número de vezes acima do valor de referência (VR);
- d) A relação entre o nível sérico de IFX com o resultado da ALB;
- e) Relação do nível sérico do IFX e da presença de ATI, com presença ou não de atividade da doença pelo exame de colonoscopia e pelos exames de ressonância e tomografia computadorizada de abdômen;
- f) Por fim, o presente estudo descreveu a conduta médica adotada, um ano após a última dosagem de IFX.

4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

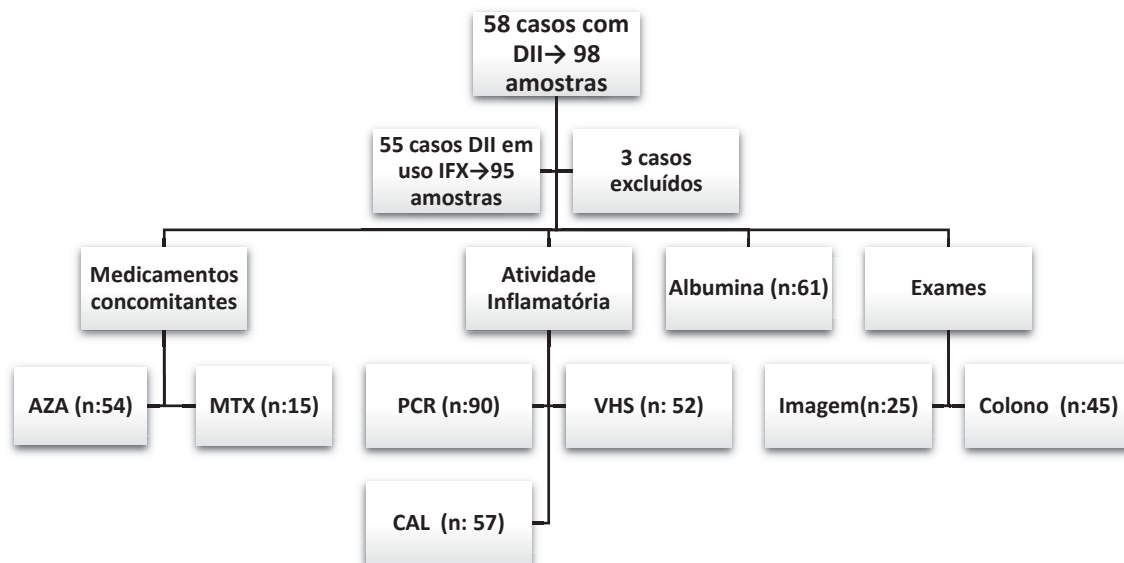
Para avaliação da associação entre variáveis foi considerado o teste Qui-Quadrado. Valores de $p < 0,05$ indicaram significância estatística. Os dados foram analisados com o programa computacional IBM SPSS Statistics v.20.0. Armonk, NY: IBM Corp.

5 RESULTADOS

5.1 ANÁLISE GERAL

No período deste estudo, 58 pacientes com DII, foram submetidos a dosagem do IFX, totalizando 98 coletas sanguíneas. Porém, três pacientes não puderam ser incluídos, devido indisponibilidade do prontuário. Portanto, foram selecionados, ao todo, 55 pacientes e obtidas 95 amostras sanguíneas destes casos. Conforme esclarecido no capítulo anterior, alguns pacientes tiveram até três amostras coletadas, ou seja, entre os 55 pacientes, 30 coletaram uma segunda amostra e entre estes, 10 coletaram uma terceira vez (FIGURA 1).

FIGURA 1 – FLUXOGRAMA DA ANÁLISE REALIZADA NA POPULAÇÃO EM ESTUDO



FONTE: A autora (2018).

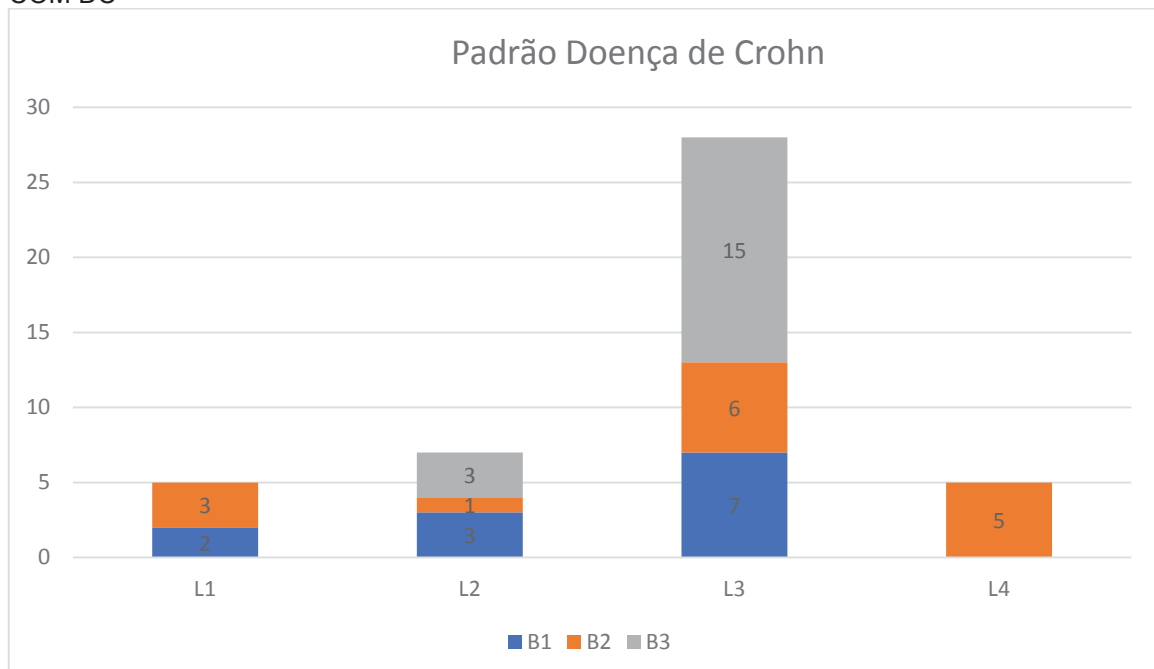
Vinte e nove pacientes eram do sexo feminino (52,7%) e vinte e seis do sexo masculino (43,2%). Quarenta e cinco (47,3%) casos tinham diagnóstico de DC (81,8%) e 10 de RCU (18,2%). A idade dos pacientes variou de 19 a 69 anos, com média de 41,2 anos - mediana de 40 anos e o tempo de doença variou de 2 a 30 anos, com média de 12,3 anos - mediana 11 anos.

De acordo com a classificação de Montreal, os pacientes com DC foram classificados pela idade de início da doença, extensão e padrão da doença, da seguinte forma:

- Idade: abaixo de 16 anos (A1): 12 pacientes; entre 17 e 40 anos (A2): 20 pacientes; e acima de 40 anos (A3): 12 pacientes. Em um paciente não foi possível encontrar a idade de início da DII (DC);
- Localização da doença: Ileal (L1): 5 pacientes, Colônica (L2): 7 pacientes, Ileocolônica (L3): 28 pacientes, TGI superior (L4): 5 pacientes;
- Padrão de doença: não-estenosante e não-penetrante (B1); 12 pacientes, estenosante (B2): 15 pacientes, penetrante (B3): 18 pacientes, perineal (p): 12 pacientes.

Os pacientes com acometimento perineal foram 12, e estão divididos nos seguintes grupos: 3 pacientes no grupo de localização colônica e 9 pacientes nos grupos de ileocolônica, em todos os casos são de comportamento penetrante (B3) (GRÁFICO 1).

GRÁFICO 1 – CORRELAÇÃO ENTRE LOCALIZAÇÃO E PADRÃO DE DOENÇA NOS PACIENTES COM DC



FONTE: A autora (2018).

Os pacientes com RCU, também foram divididos pela classificação de Montreal de acordo com o padrão da doença, Pancolite: 8 pacientes, colite esquerda e proctite 1 paciente em cada grupo.

Alguns pacientes apresentaram algumas complicações e comorbidades, são elas: úlcera perfurada, psoríase, artrite (em 3 pacientes), poliartrite migratória, artrite reumatoide, sarcoidose, colangite esclerosante primária (em 3 pacientes), herpes disseminado, endometriose, transplante hepático, sacroileite, hipotireoidismo (2 pacientes), tuberculose linfonodal, ceratoconjuntivite, endocardite infecciosa.

5.1.1 Números e causas das coletas

Para este estudo foram incluídas 95 coletas de 55 pacientes, em relação ao motivo das coletas classifica-se da seguinte forma: controle da doença em 75 coletas (78,94%) e suspeita de falha da medicação 20 (21,05%) (TABELA 1).

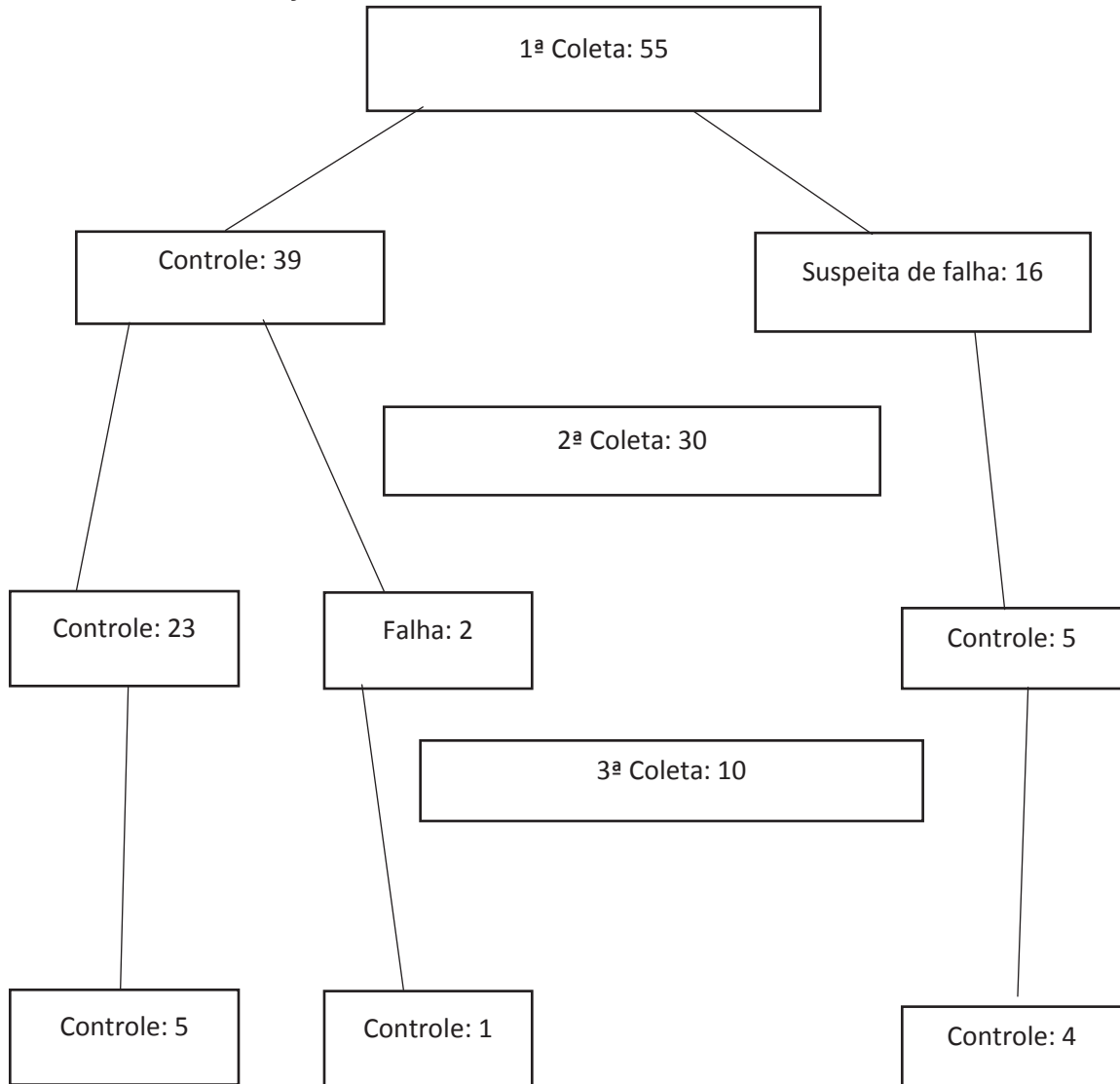
TABELA 1 – MOTIVO DA COLETA

Motivo	1ª coleta	Total
Controle	39	77
Suspeita de falha	16	18

FONTE: A autora (2018).

As coletas foram retidas nos pacientes conforme necessidade clínica, após uma otimização ou aumento de intervalo, mas também por decisão da equipe assistente, conforme a Figura 2.

FIGURA 2 – DESCRIÇÃO DO MOTIVO DAS COLETAS NAS 95 AMOSTRAS



FONTE: A autora (2018).

Como mostra a Tabela 2, as dosagens séricas do IFX, obtidas em uma ou mais amostras coletadas, permitiram que a prescrição fosse otimizada em 40 (42,10%) casos, mantida em 31 (32,63%) pacientes, suspensa em 7 (7,60%) ou que o intervalo entre as infusões fosse aumentado (17,85%).

TABELA 2 – CONDUTA GERAL APÓS AVALIAÇÃO DO NÍVEL DE IFX

Conduta	1ª coleta	2ª coleta	3ª coleta	Total
Mantida	15	13	3	31
Otimizada	28	9	3	40
Aumentado intervalo	7	8	2	17
Suspenso	5	0	2	7
Total	55	30	10	95

FONTE: A autora (2018).

O motivo da suspensão do IFX em quatro pacientes foi a presença de ATI e em três a persistência dos sintomas e atividade de doença.

A Tabela 3 mostra que entre os pacientes cujo motivo da avaliação do nível de IFX era somente o controle, em 13 a coleta sanguínea foi feita logo após o término da fase de indução. Entre estes casos, em nenhum foi encontrado ATI, em 5 (38,46%) o IFX dosado estava em nível terapêutico, outros 5 casos estavam subterapêuticos e em 3 os níveis eram supraterapêuticos. Entre os 13 casos avaliados somente 4 tinham RCU e entre esses o nível de IFX mostrou-se adequado em dois.

TABELA 3 – NÍVEL DE INFLIXIMABE APÓS INDUÇÃO

Coleta	Doença de Base	Semana da Coleta	Nível de IFX (µg/dl)	Nível de ATI (µg/dl)
1	DC	14	9,9	Indetectável
2	RCU	14	10	Indetectável
3	RCU	22	4,6	Indetectável
4	DC	22	6,4	Indetectável
5	DC	14	4,6	Indetectável
6	RCU	14	3,6	Indetectável
7	DC	14	3,5	Indetectável

8	DC	14	<0,3	Indetectável
9	DC	14	2	Indetectável
10	DC	14	2,5	Indetectável
11	RCU	14	0,8	Indetectável
12	DC	14	>12	Indetectável
13	DC	14	1,6	Indetectável

FONTE: A autora (2018).

Nota: DC: Doença de Crohn; RCU: Colite Ulcerativa; IFX: Infiximabe, ATI: Anticorpo contra IFX.

A última dosagem de IFX foi realizada em agosto de 2016. Diante disso, avaliou-se os pacientes um ano após, para conhecimento da conduta que foi adotada posteriormente e obteve-se os seguintes dados: em 38 (69,09%) pacientes a conduta foi mantida com IFX, em 8 (14,54%) foi optado por troca de classe, para 2 (3,63%) a opção foi por troca da medicação na mesma classe, em 3 (5,45%) pacientes a medicação foi suspensa e não foi substituída e em 4 (7,27%) o seguimento foi perdido (TABELA 4).

TABELA 4 – CONDUTA UM ANO APÓS A ÚLTIMA COLETA

Conduta	Número
Mantida	38
Troca de classe	8
Troca de anti-TNF	2
Suspensa	3
Perda de seguimento	4

FONTE: A autora (2018).

Em relação ao nível sérico do IFX, classifica-se em nível terapêutico (3 a 7 µg /ml), subterapêutico (abaixo de 3 µg /ml) e supraterapêutico (acima de 7 µg /ml). Na presente população encontrou-se nível adequado em 30 coletas (31,57%), subterapêutico em 41 coletas (43,15%) e supraterapêutico em 24 coletas (25,26%) (TABELA 5).

TABELA 5 – CLASSIFICAÇÃO GERAL DO NÍVEL DE IFX

	1ª coleta	2ª coleta	3ª coleta	Total
Terapêutico	16	12	2	30
Subterapêutico	28	9	4	41
Supraterapêutico	11	9	4	24

FONTE: A autora (2018).

Em relação a presença de ATI classifica-se em ausente, presente em altos níveis (>8 µg/ml) e presente em baixos níveis (< 8 µg/ml). No presente estudo encontrou-se níveis detectáveis de ATI em 12 coletas, sendo 4 em níveis altos e 8 em níveis baixos (TABELA 6).

TABELA 6 – CLASSIFICAÇÃO GERAL DE ATI

	1ª coleta	2ª coleta	3ª coleta	Total
Ausente	45	29	9	83
Alto	4	0	0	4
Baixo	6	1	1	8

FONTE: A autora (2018).

TABELA 7 – CONDUTA CLÍNICA ADOTADA

NÍVEL SÉRICO	N (%)	CONDUTA
TERAPÊUTICO N: 30 (31,57%)	24 (80)	mantida
	4 (13,33)	otimizada
	1 (3,33)	suspensa
	1 (3,33)	aumentado intervalo
SUBTERAPÊUTICO N: 41 (43,15%)	33 (80,48)	otimizada
	5 (12,19)	suspensa
	3 (7,31)	mantida
SUPRATERAPÊUTICO N:24 (25,26%)	16 (66,66)	aumentado intervalo
	3 (12,5)	otimizada
	1 (4,16)	suspensa
	4 (16,66)	mantido

FONTE: A autora (2018).

Dentre as coletas com nível sérico adequado (N=30), uma teve a medicação suspensa devido persistência de sintomas e outras quatro tiveram a medicação

otimizada pelo mesmo motivo. Dos 24 pacientes que tiveram a medicação mantida com a mesma dose e intervalo, 23 estavam clinicamente em remissão e a dosagem foi feita para controle, 1 paciente tinha suspeita de falha do IFX, mas com a informação de níveis séricos adequados, a conduta foi mantida. Em um paciente o intervalo da medicação foi aumentado devido estabilidade clínica (TABELA 7).

Para os indivíduos com níveis baixos (N=41) de IFX, 5 pacientes tiveram a medicação suspensa, sendo 4 devido altos níveis de ATI e 1 devido persistência de sintomas, em 33 a medicação foi otimizada e em 3 pacientes a medicação e dose foram mantidas devido estabilidade clínica.

Aqueles com níveis de IFX acima de 7, portanto considerados como supraterapêuticos (N=24), um teve a medicação suspensa por recaída clínica, e outros 3 pacientes tiveram redução do intervalo pois havia suspeita de falha terapêutica. Em 4 pacientes a conduta foi mantida, os outros 16 pacientes estavam estáveis clinicamente e o médico que conduzia os casos optou por aumentar o intervalo de infusão do IFX.

Por falha terapêutica ou altos níveis de ATI (TABELA 8), 7 pacientes tiveram a medicação suspensa.

Todos os pacientes tiveram o nível sérico do ATI dosado, mas devido a técnica adotada na *University Hospital Leuven*, só foi possível sua quantificação quando os níveis de IFX estavam baixos (técnica dose-sensível). Por este motivo, das 95 coletas foi quantificado o ATI em 12 (12,63%). Destes, 4 tiveram a medicação suspensa devido a altos níveis de ATI, em outros 5 a medicação foi otimizada, em 1 paciente, a medicação foi mantida por decisão clínica e em 1 paciente foi suspensa por atividade da doença (TABELA 8).

Dentre as coletas, 24 (25,26%) apresentavam níveis baixos de IFX e níveis indetectáveis de ATI. Este grupo de pacientes teve sua terapia otimizada.

Na análise geral, cinquenta e três coletas (55,79%) tiveram a conduta definida em função exclusivamente da dosagem sérica do IFX e/ou ATI e, em relação a primeira coleta 33 pacientes a conduta foi baseada nos níveis de IFX ou ATI (60%).

TABELA 8 – SUSPENSÃO DO INFLIXIMABE

IFX	Coleta	Nível de IFX (µg/dl)	Nível de ATI (µg/dl)	Motivo
Terapêutico	1	3,6	Indetectável	Sintomas
	2	<0,3	12,6	ATI
	3	<0,3	20	ATI
Subterapêutico	4	<0,3	11,3	ATI
	5	<0,3	666	ATI
	6	<0,3	<0,5	Sintomas
Supraterapêutico	7	12,1	Indetectável	Sintomas

FONTE: A autora (2018).

Nota: IFX: Infliximabe; ATI: anticorpo anti-IFX. Motivos da suspensão do IFX em 7 pacientes, divisão segundo o nível sérico do IFX.

5.2 PRIMEIRA COLETA

5.2.1 População geral

Em relação ao uso de imunossupressor associado em relação a primeira coleta: 10 usavam MTX, 29 AZA e 16 não usavam. O motivo de não usar imunossupressor foi variado: alguns pacientes por ausência de resposta à medicação, pancreatite aguda, suspeita de linfoma, remissão clínica e estabilidade, Epstein Barr negativo, alteração de função hepática ou hepatite aguda, intolerância oral a medicação, endocardite infecciosa, infecção de repetição, tuberculose ganglionar e alguns paravam por conta própria.

A coleta de CAL foi realizada em 31 pacientes: variou de 20 a 1800 µg /g, com média de CAL de 359,16 µg/g (20-1800). Estava alterada em 14 dos pacientes coletados (FIGURA 3).

A VHS foi coletada em 32 pacientes: variou de 2 a 68 mm/h, com média de 23,46 mm/h. Estava alterada em 15 pacientes.

A ALB foi dosada em 35 pacientes, com média de 4,06 g/dl. Variou de 3,2 a 4,9 g/dl.

O nível de PCR foi coletado em todos os 55 pacientes, mas como foi realizado em laboratórios diferentes, 5 foram excluídos por falta de VR. O exame estava alterado em 17 pacientes.

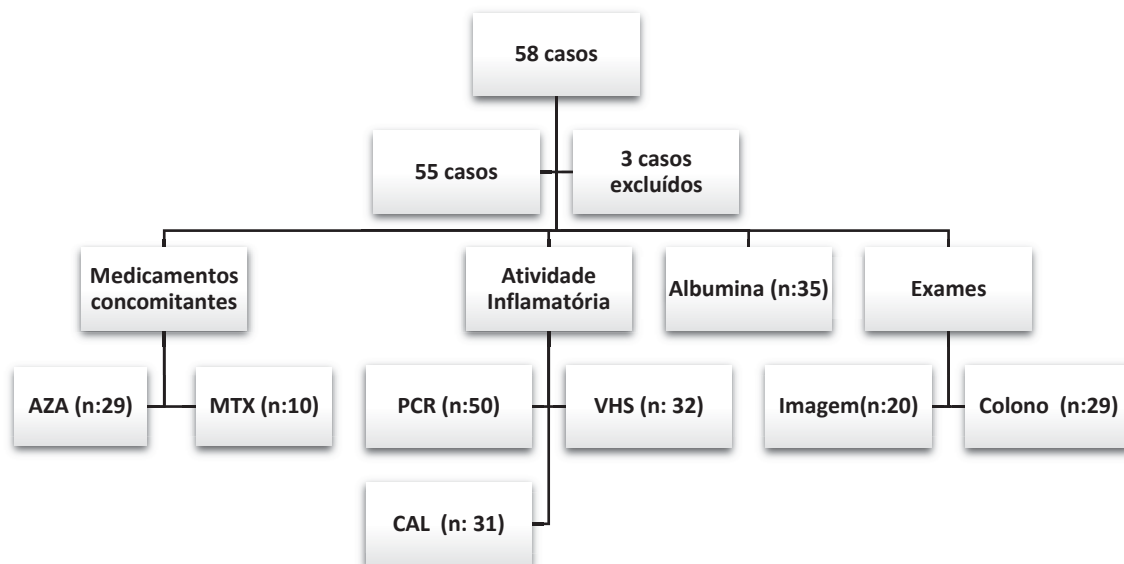
A colonoscopia foi realizada em 29 pacientes, vinte e um destes os exames demonstravam atividade inflamatória. Em 1 paciente o resultado foi incompleto, pois havia estenose no reto e o aparelho não progrediu, o exame foi interrompido.

Os exames de imagem radiológicos foram realizados em 20 pacientes e em 15 apresentaram atividade inflamatória.

O tempo de uso de IFX foi variado entre 2 meses a 9 anos de tratamento, com média de 4,09 anos.

O valor médio de nível de IFX foi de 4,43 mg/dl, enquanto para ATI foi de 7,67mg/dl.

FIGURA 3 – FLUXOGRAMA DE DESCRIÇÃO DA PRIMEIRA COLETA



FONTE: A autora (2018).

5.2.2 Pacientes com níveis Supraterapêuticos

Na primeira coleta foram encontrados níveis supraterapêuticos (>7mg/dl) em 10 pacientes. Nestes, a conduta imediata foi otimizada em 3, mesmo com níveis altos, devido a sintomatologia. Em 1 paciente a conduta foi mantida devido a estabilidade clínica por opção do médico assistente, outros 6 tiveram o intervalo aumentado. Avaliando a conduta, um ano após o IFX foi mantido em 8 pacientes e trocado de classe em 2, ou seja, 80% dos pacientes com níveis supraterapêuticos

puderem ter a conduta com IFX mantida. Os 2 pacientes cuja medicação foi trocada, tiveram seus níveis otimizados previamente, mas como mantinham atividade de doença e sintomas, houve a troca da medicação.

O tempo de doença variou de 3 a 17 anos e média de 9,6 anos de diagnóstico de doença e tempo de uso de IFX de 3,3 anos.

Destes pacientes, 5 usavam AZA e 2 MTX.

O exame de PCR foi coletado em todos os 10 pacientes, 3 deles estavam alterados.

A CAL foi coletada em 5 pacientes, variou de 30 a 401, com média de 220,6 e estava alterado em 3 pacientes.

A ALB foi coletada em 7 pacientes, variou de 3,8 a 4,9, com média de 4,33.

Exames de imagem também foram feitos nesse grupo: exames endoscópicos foram realizados em 5 pacientes, todos apresentavam alguma atividade inflamatória; exames de imagem radiológicos foram feitos em 5 pacientes, destes em 3 foi observada alguma atividade de doença.

5.2.3 Níveis Subterapêuticos

Na primeira coleta, foi observado níveis subterapêuticos (<3mg/dl) em 28 pacientes. Nestes, 22 tiveram a sua conduta otimizada, 4 tiveram a medicação suspensa devido a presença de ATI e 2 pacientes tiveram a medicação mantida. Avaliando posteriormente estes 22 pacientes com conduta otimizada, um ano após, a mesma foi mantida em somente 13 pacientes, 3 foram trocados de classe, 3 foram suspensos (sendo que em 1 foi suspenso por estabilidade clínica e endoscópica) e em 3 perdeu-se o seguimento. Então em 59,09% desses pacientes a conduta pode ser mantida com o IFX.

A idade dos pacientes variou de 19 a 69 anos com média de 43,85 anos, e tempo de diagnóstico médio de 13,04 anos (3 a 30 anos), tempo de tratamento com IFX de 2 meses a 9 anos, média de 4,08 anos de uso da medicação.

O PCR foi coletado em 28 pacientes, mas como o foi em laboratórios diferentes, optou-se por avaliação subjetiva desse exame, portanto foram excluídos 5 pacientes por falta de acesso ao VR; restando 23 pacientes, dentre estes, 10 estavam com exame acima do VR.

O exame de VHS foi coletado em 15 pacientes, variando de valor de 2 a 68 mm/s, estando alterado em 8 coletas, com média de 27 mm/s.

A ALB foi coletada em 17 pacientes, variou de 3,2 e 4,7 - com média de 3,99.

Exame endoscópico foi realizado em 16 pacientes. Mostrou atividade inflamatória em 10 pacientes e em 1 não foi possível continuar o exame devido estenose de reto.

Exames de imagem radiológicos foram realizados em 9 pacientes dos quais 6 apresentavam atividade inflamatória.

Nesta população, 6 pacientes usavam MTX em associação e 14 usavam tiopurina.

5.3 SEGUNDA COLETA

Foi coletada uma segunda amostra em 30 pacientes, com as seguintes características: a) em relação a conduta: mantido em 13, otimizada em 9, aumentado o intervalo em 8 e não precisou ser suspenso em nenhum paciente; b) presença de ATI em 1 paciente apenas; c) com relação ao nível: adequado em 12, subterapêutico em 9 e supratrapêutico em outros nove.

Dezenove pacientes usavam tiopurinas e quatro MTX.

Em relação às provas de atividade inflamatória, a PCR foi coletada em todos e estava alterada em 9. A VHS foi coletado em 17, variou de 2 a 103mm/h, média de 19,76 mm/h, estava alterado em 6 pacientes. A CAL foi coletada em 19 pacientes, variou de 4 a 264 µg/g alterado em apenas 1 paciente com média de 64,73 µg/g.

A ALB foi coletada em 19 pacientes, variou de 3,1 a 4,92 g/dl, média de 4,15 g/dl, alterada em apenas 2 pacientes.

Exames complementares foram realizados: a colonoscopia em 13 pacientes e em 5 com alguma atividade inflamatória e exames de imagem em 5 pacientes com atividade inflamatória em dois.

5.4 TERCEIRA COLETA

Em 10 pacientes foi realizada uma terceira coleta. Nestes em 3 a conduta foi mantida, em 3 foi otimizada em 2 foi aumentado o intervalo e em 2 suspenso. O

nível estava adequado em 2, subterapêutico em 4 e supratrapêutico em 4. Presença de ATI em um paciente.

O uso de imunossupressor esteve presente da seguinte forma: seis usavam tiopurina e 2 MTX.

A ALB foi coletada em 7 pacientes, variou de 3,6 a 4,7 g/dl com média de 4,18 g/dl.

Os exames de atividade inflamatória a PCR foi coletada em todos e estava alterada em 4. A VHS foi coletada em 3, estava alterada em 2, variou de 15 a 30mm/h, média de 22,3 mm/h. A CAL foi coletada em 7, variou de 12 a 939 µg/g, média de 262,88 µg/g, estava alterada em 3.

A colonoscopia foi realizada em 3 pacientes e em 2 com atividade inflamatória. Nesse grupo não foi realizado exame de imagem.

5.5 PRESENÇA DE ANTICORPO CONTRA INFLIXIMABE

No presente estudo foi detectado ATI positivo em 12 coletas, para 10 pacientes o ATI foi positivo na primeira amostra coletada. Destes, 4 estavam em nível alto (> 8 µg/dl) e a medicação precisou ser suspensa, nos outros 6 pacientes os níveis eram baixos e a conduta pode ser otimizada em 5 pacientes e mantida em 1.

A frequência de positividade de ATI foi de 18,18%, 3,33% e 10% respectivamente na primeira, segunda e terceira coletas. Sendo que na segunda e terceira foi um único paciente que já era positivo na primeira, mas nível baixo e na terceira coleta o nível é pequeno.

Um paciente apresentou nível de ATI positivo nas três amostras, sempre em níveis baixos. Posteriormente, a medicação pode ser suspensa devido a estabilidade clínica, não sendo substituído, por nenhuma outra medicação, manteve-se estável um ano após.

A conduta, um ano após, nestes pacientes: 2 perderam o seguimento, 3 o IFX foi mantido, 2 foi trocado de anti-TNF, dois trocados de classe e o outro suspenso, conforme mencionado anteriormente.

A idade desses pacientes variou de 21 a 66 anos, com média de 39,6 anos. O tempo de doença variou de 3 a 26 anos de diagnóstico de DII, com média de 11,6

anos. O tempo de tratamento de IFX variou de 1 ano a 7 anos, com média de 3,8 anos; em 2 pacientes não havia a descrição do início do tratamento.

Na segunda e terceira coletas apenas 1 paciente tinha ATI positivo, sendo o mesmo paciente que já apresentava esse resultado na primeira coleta.

Os demais pacientes na segunda e terceira coletas não apresentaram ATI (QUADRO 1).

QUADRO 1 – CONDUTA COM ANTICORPO POSITIVO

Paciente	ATI	Conduta imediata	Conduta 2017
1	alto	suspenso	Troca de anti-TNF
2	baixo	otimizado	Perda de seguimento
3	baixo	otimizado	suspenso
4	baixo	otimizado	mantido
5	baixo	mantido	mantido
6	alto	suspenso	Perda de seguimento
7	alto	suspenso	Troca de classe
8	baixo	otimizado	mantido
9	baixo	otimizado	Troca de classe
10	alto	suspenso	Troca de anti-TNF

FONTE: A autora (2018).

5.6 EXAMES COMPLEMENTARES

5.6.1 Proteína C Reativa

A PCR foi coletada em 95 das amostras, mas devido falta de VR em 5 amostras, foram consideradas 90 amostras. Destas, 36 foram coletadas em pacientes com níveis subterapêuticos, 30 terapêutico e 24 supraterapêutico, com valor alterado em 30 amostras (33,33%), sendo 18, 5 e 7 amostras respectivamente subterapêuticos, terapêutico e supraterapêutico; ou seja, 20%, 5,55% e 7,77%.

5.6.2 Calprotectina Fecal

A CAL foi coletada em 57 amostras, sendo que 26 foram coletadas em pacientes com níveis subterapêuticos, 19 terapêutico e 13 supraterapêutico. Estava alterada em 18, sendo 8 (14,03%) subterapêuticos, 5 terapêutico e supraterapêutico (8,77%) cada. O valor variou de 4 a 1800 $\mu\text{g/g}$, a média nos grupos foi de 266,92, 247,42 e 202,30 $\mu\text{g/g}$ subterapêuticos, terapêutico e supraterapêutico respectivamente.

5.6.3 Velocidade de Hemossedimentação

A VHS foi dosada em 52 amostras, sendo 19 no grupo subterapêuticos, 18 terapêutico e 15 supraterapêutico, estava alterada em 24 amostras, 10 subterapêuticos, (19,23%) e 7 em nos outros dois grupos (13,46%). Variou de 2 a 103 mm/h, a média nos grupos foi de 29,5; 17,16 e 18,93 mm/h subterapêuticos, terapêutico e supraterapêutico respectivamente.

5.6.4 Albumina Sérica

A ALB foi coletada em 61 amostras, sendo 26 na subterapêutico, 19 terapêutico e 16 supraterapêutico, estava alterada em 4 (6,55%) subterapêutico e 1 (1,63%) paciente em cada um dos outros dois grupos. Variou de 3,1 a 4,92 g/dl, com média 4,05, 4,08 e 4,22 g/dl subterapêutico, terapêutico e supraterapêutico respectivamente.

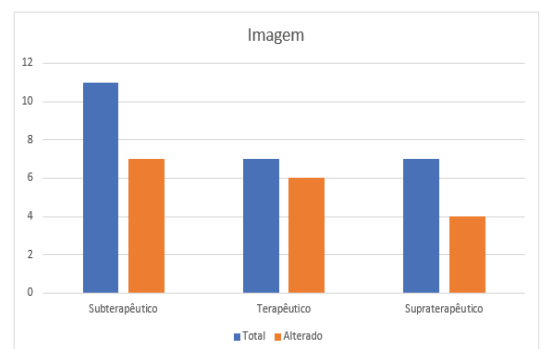
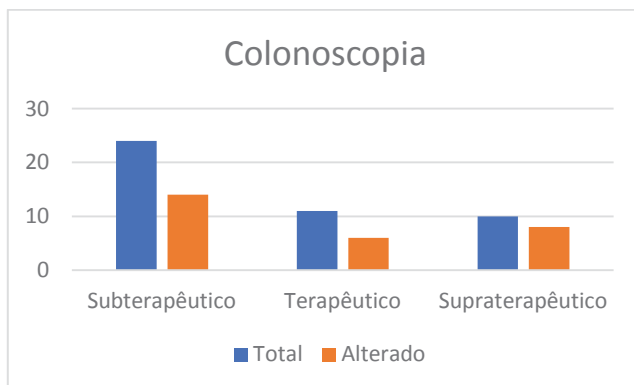
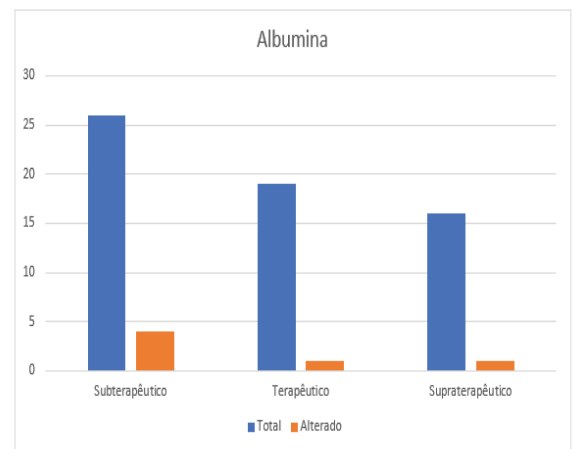
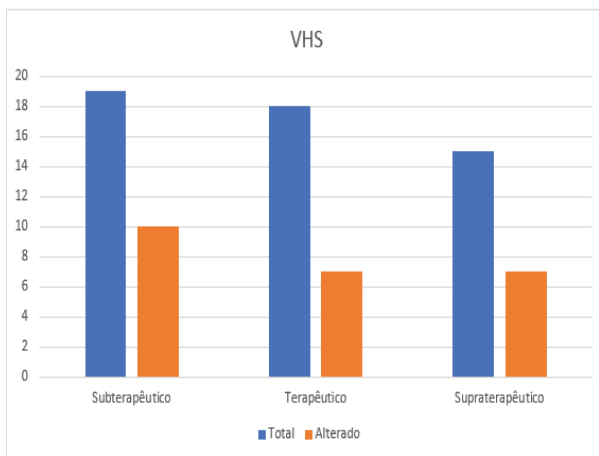
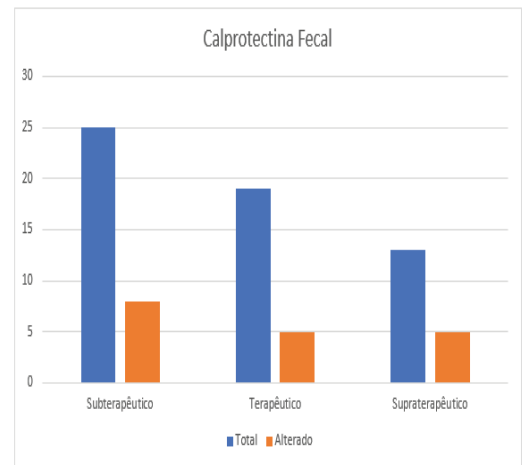
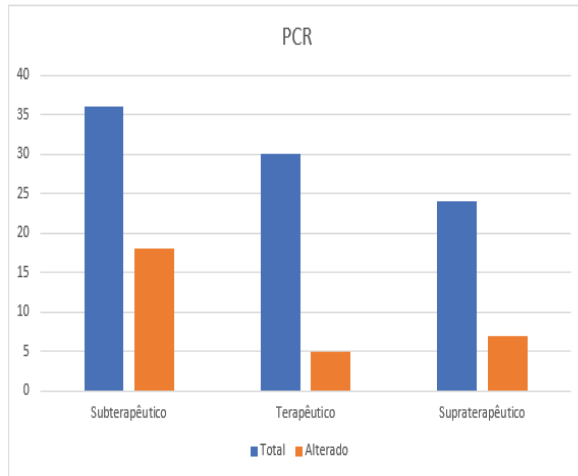
5.6.5 Exame endoscópico

Foi realizada colonoscopia em 45 vezes, sendo 24 subterapêutico, 11 terapêutico e 10 supraterapêutico. Estava alterada em 14 (31,11%); 6 (13,33%); 8 (17,77%) pacientes dos grupos subterapêutico, terapêuticos e supraterapêutico respectivamente.

5.6.6 Exame de Radiológicos

Foi realizada ressonância magnética ou tomografia 25 vezes, sendo 11 no grupo subterapêutico, e 7 nos grupos terapêutico e supratrapêutico, estava alterada em 7 (28%), 6 (24%) e 4 (16%) exames, respectivamente.

GRÁFICO 2 – EXAMES COMPLEMENTARES: DIVIDIDO POR NÍVEL DE IFX, COMPARAÇÃO ENTRE OS GRUPOS



FONTE: A autora (2018).

5.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

5.7.1 Avaliação do Nível Sérico de IFX

Para a análise estatística foi usada a população da primeira coleta, com total de 55 pacientes.

Correlacionando o nível de IFX com uso de AZA, PCR, CAL, VHS, MTX, ALB e exame de imagem não teve valor significativo p 0,628; 0,423; 0,661; 0,662; 0,761; 0,373; 0,329. No caso de exame endoscópico, o p não pode ser calculado devido ao número pequeno da amostra.

Avaliou-se também o uso de AZA e MTX juntamente contra a ausência de imunossupressor, mas igualmente sem valor significativo p de 0,881.

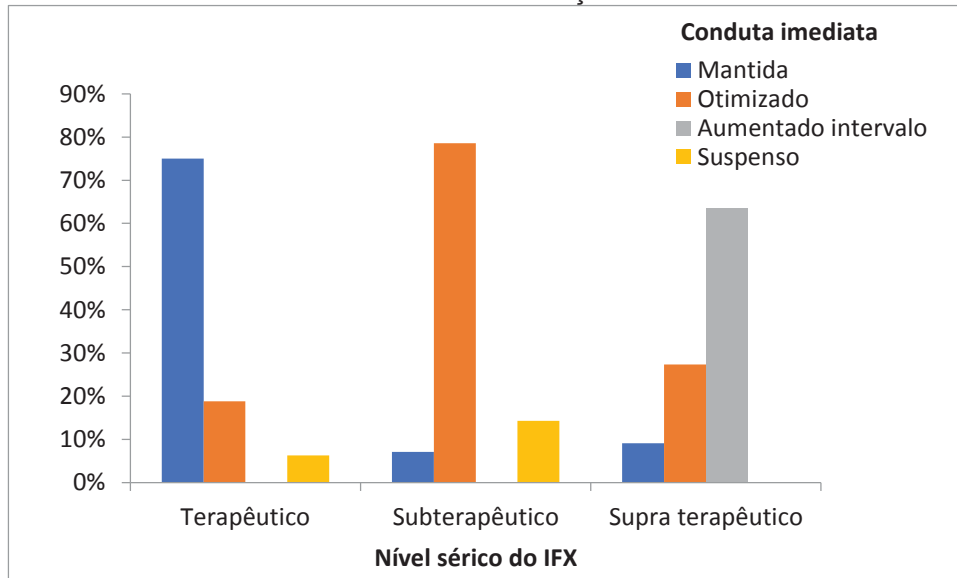
Correlacionando o nível de IFX com a conduta terapêutica imediata, nesse caso o p menor que 0,001 (TABELA 9). Desta forma, há evidência de que a conduta imediata depende da classificação do nível sérico do IFX (GRÁFICO 3).

TABELA 9 – CONDUTA IMEDIATA CONFORME NÍVEL DE IFX

Conduta imediata	Nível sérico do IFX					
	Terapêutico		Subterapêutico		Supra terapêutico	
	n	%	n	%	n	%
Mantida	12	75,0%	2	7,1%	1	9,1%
Otimizado	3	18,8%	22	78,6%	3	27,3%
Aumentado intervalo	0	0,0%	0	0,0%	7	63,6%
Suspenso	1	6,3%	4	14,3%	0	0,0%
Total	16	100,0%	28	100,0%	11	100,0%
Valor de p	<0,001					

FONTE: A autora (2018).

GRÁFICO 3 – CONDUTA IMEDIATA EM RELAÇÃO AOS NÍVEIS DE IFX



FONTE: A autora (2018).

5.7.2 Avaliação de ATI

Para esta avaliação, foram utilizados os dados da primeira coleta correlacionando o ATI com as variáveis a seguir; uso de AZA, PCR, CAL e VHS com p de 0,085; 0,782; 0,9; 0,766 respectivamente.

No caso do uso de MTX, ALB, exame de imagem e endoscópico o p não pode ser calculado devido ao tamanho da amostra.

5.7.3 Avaliação do nível terapêutico

Nesta avaliação foi utilizado os dados da primeira coleta e comparou-se os pacientes com nível terapêutico com a soma dos subterapêuticos e supraterapêuticos.

Comparando os grupos com o uso de tiopurina, ATI, PCR, CAL, VHS, MTX, ALB, exame de imagem e AZA e MTX juntos, nessas avaliações não apresentou significância estatística, com p de 0,352; 0,082; 0,357; 0,457; 0,710; 0,484; 0,555; 0,136 e 0,625 respectivamente.

No caso de avaliação com exame de endoscópico não foi possível calcular o valor de p - porque o número de casos era pequeno.

Comparando os níveis com a conduta imediata, nos pacientes com nível terapêutico tem-se p inferior a 0,001, com conduta mantida em 80% no grupo do nível de IFX terapêutica.

5.7.4 Avaliação na conduta um ano após

Para essa avaliação foram avaliados os dados comparando com a última conduta adotada na clínica do paciente, comparou-se a conduta mantida com alterada (troca de classe, troca de anti-TNF e suspenso), os pacientes com perda de seguimento foram excluídos.

Na comparação com o uso de AZA, nível sérico, PCR, CAL, VHS, MTX, exame endoscópico não teve significância estatística, com p de 0,367; 0,082; 0,488; 0,390; 0,709; 0,288 e 0,687, respectivamente.

No caso da comparação da conduta atual com o ATI, a ausência de anticorpo relacionou-se com a conduta mantida em 76,7% com p de 0,05 (TABELA 10).

TABELA 10 – CONDOTA FINAL E ATI

Conduta	atual	ATI					
		Ausente		Alto		Baixo	
		n	%	n	%	n	%
Mantida		33	76,7%	0	0%	2	50,0%
Alterado		10	23,2%	4	100%	2	50,0%
Total		43	100,0%	4	100%	4	100,0%
Valor de p:		0,005					

FONTE: A autora (2018).

5.7.5 Conduta Alterada devido ao nível de IFX

Na primeira coleta foram avaliados os pacientes que tiveram a conduta imediata alterada devido ao nível coletado, nesse caso tem-se um total de 33 pacientes, sendo, 26 pacientes com nível subterapêutico (vinte e dois pacientes condutam otimizada e 4 pacientes medicação suspensa devido a ATI) e 7 com nível supraterapêutico com aumento do intervalo entre as doses. Nesta população obteve-

se 4 pacientes com nível alto de ATI e 5 com nível baixo de ATI (1 paciente com ATI ficou de fora desta análise porque teve a conduta imediata mantida).

Correlacionou-se os pacientes com nível subterapêutico (n:28) com a conduta um ano após, observou-se que a conduta foi mantida em 15 (53,6%) com significância estatística ($p < 0,001$). O intervalo (35,1%; 72,0%) tem 95% de chance de conter o verdadeiro percentual de casos com nível subterapêutico que seguem esta conduta. Em quatro (14,3%) pacientes a conduta foi de troca de classe, em dois (7,1%) troca de anti-TNF, em três (10,7%) a medicação foi suspensa e nos outros quatro (14,3%) perdeu-se o seguimento.

Comparando os pacientes em que a conduta imediata foi otimizada, sendo estes 22 pacientes, com o grupo dos que tiveram a conduta modificada devido exclusivamente ao nível de IFX, um total de 33 pacientes, (ou seja, suspenso devido ATI e supraterapêutico aumentado intervalo). Para tal avaliação, identificou-se que a conduta imediata otimizada para o nível subterapêutico foi significativo em relação a essa população, com 66,7%, $p < 0,001$, com intervalo (50,6%; 82,8%) e 95% de confiança (TABELA 11 e 12).

TABELA 11 – CONDUTA ALTERADA PELO NÍVEL DE IFX

Classificação	n	%
Nível sérico subterapêutico, com conduta imediata otimizada	22	66,7%
Nível sérico subterapêutico, com conduta imediata suspensa	4	12,1%
Nível sérico supraterapêutico, com conduta imediata aumentado intervalo	7	21,2%
Total	33	100,0%

Valor de p: <0,001

FONTE: A autora (2018).

TABELA 12 – CONDUTA ALTERADA PELO NÍVEL DE IFX

Nível Sérico	n	%
2 - Subterapêutico	26	78,8%
3 - Supraterapêutico	7	21,2%
Total	33	100,0%

Valor de p: <0,001

FONTE: A autora (2018).

Nesta população avaliou-se a presença de ATI, a ausência de anticorpo foi mais frequente com significância, identifica-se que a classificação mais frequente é a ausência de ATI, com uma estimativa de que 72,7% dos casos tem essa classificação. O intervalo (57,5%;87,9%) tem 95% de chance de conter o verdadeiro percentual de casos com ausência de ATI (TABELA 13).

Entre os casos com presença de anticorpo não há evidência de haver diferença entre a frequência de casos com presença alta de anticorpo (44,4% - 4 casos em 9) e com presença baixa de anticorpo (55,6% - 5 casos em 9).

TABELA 13 – PRESENÇA DE ATI NA CONDUTA IMEDIATA ALTERADA

Presença de anticorpo contra IFX	n	%
Ausente	24	72,7%
Alto	4	12,1%
Baixo	5	15,2%
Total	33	100,0%

Valor de p: < 0,001

FONTE: A autora (2018).

6 DISCUSSÃO

O IFX foi o primeiro biológico anti-TNF usado no tratamento de DII. Trata-se de uma imunoglobulina monoclonal recombinante quimérica IgG1, ou seja, é um anticorpo que se liga com alta afinidade ao TNF humano (YARUR et al., 2015).

Apesar dos bons resultados obtidos no início deste tratamento, percebeu-se que no transcorrer do tempo que alguns pacientes evoluíam com perda desta boa resposta (perda de resposta secundária), esta evolução desfavorável também é observada com os demais agentes anti-TNF (KATZ et al., 2012; ROBLIN et al., 2015).

Existem algumas alternativas de tratamento para corrigir a perda de resposta como a otimização do tratamento, adicionar imunossupressor, troca de anti-TNF, troca de classe ou algumas vezes tratamento cirúrgico. A otimização pode ser de forma empírica ou de forma proativa com a monitorização dos níveis de IFX.

O acompanhamento da DII pode ser feito com exames endoscópicos, exames de imagem radiológicos e com diversas ferramentas não invasivas. Estas são usadas para monitorar os pacientes com DII, entre elas PCR, CAL e a monitorização terapêutica da droga anti-TNF e pesquisa de ATI (SUZUKI et al., 2015; SCHMITZ et al., 2016; FASANMADE et al., 2010; ROBLIN et al., 2017; AMIOT et al., 2016; ROBLIN et al., 2015).

Para Vande Casteele et al. um nível de IFX adequado para a terapia de manutenção é de 3 a 7 mg/ml, e essa dose se relaciona com estabilidade clínica, (VANDE CASTEELE et al., 2015), níveis abaixo de 3 µg/ml mostram diminuição da resposta e níveis acima de 7 µg/ml não mostraram benefício extra, além de poderem aumentar os efeitos colaterais e custos (UNGAR et al., 2016).

Uma outra causa de perda de resposta é a imunogenicidade, devido a formação de ATI, que são anticorpos contra as drogas anti-TNF, pode ocorrer na frequência de 6-17% conforme alguns estudos (VAN ASSCHE et al., 2008; MOSS; BRINKS; CARPENTER, 2013; VAUGHN et al., 2014; BAERT et al., 2003). Os ATI se ligam ao IFX e formam complexos imunes, reduzindo a exposição da droga com diminuição de seu nível sérico para níveis não terapêuticos. Além da diminuição da eficácia da medicação os ATI levam a aumento de reações infusionais (VAN STAPPEN et al., 2017; HERON, 2017; MASER et al., 2006).

A dosagem de ATI pode ser feita por diversos métodos, no presente estudo

utilizou-se o método droga-sensível, esse método não permite a dosagem de ATI na presença de IFX. A presença de ATI altera a decisão da terapêutica, se os níveis estiverem baixos pode-se optar por otimização de tratamento; agora, se apresentar ATI alto a opção de troca de droga pode ser melhor.

Os ATI podem aparecer em qualquer momento, mas a maioria desenvolve nos primeiros 12 meses de tratamento com anti-TNF, na presente pesquisa os pacientes com ATI positivo usavam o IFX há 3,8 anos em média, variando de 1 ano a 7 anos (ROBLIN et al., 2015).

Existem formas de evitar a formação de ATI, a infusão em intervalos regulares e dose adequadas estão entre elas, mas também, uso de imunomoduladores. Essas drogas são úteis na terapia combinada com anti-TNF; pois, além de auxiliarem na cicatrização da mucosa, atuam na diminuição de formação de ATI (DREESEN et al., 2018).

Tanto as tiopurinas quanto o MTX podem ser usados na terapia combinada de DII, com efeito e similar; eles atuam principalmente na imunogenicidade diminuindo a formação de ATI (DROBNE et al., 2015).

A adição de tiopurinas ao anti-TNF é uma estratégia nos casos de perda de resposta por imunogenicidade, com aumento do nível sérico e eliminação de ATI e melhora na resposta clínica (UNGAR et al., 2017; MARITS et al., 2014).

No estudo de Marits *et al* encontraram níveis de ATI menores em pacientes com imunossupressor, quase todos os pacientes em monoterapia tinham níveis indetectáveis de IFX e ATI positivo, também demonstraram diminuição progressiva do nível de IFX durante a terapia de manutenção (MARITS et al., 2014).

O uso de imunomoduladores associados a terapia biológica também reduz a perda de eficácia da droga e diminui a formação de anticorpos (DROBNE et al., 2015; MASER et al., 2006; VANDE CASTEELE et al., 2012). Na presente pesquisa, vinte e nove pacientes usavam tiopurinas e dez MTX, mas correlacionando o imunossupressor com o nível não teve significância estatística. Já a formação de ATI esteve presente em 18,18%; 3,33% e 10% na primeira, segunda e terceira coleta respectivamente, sendo que na segunda e na terceira foi um único paciente. Comparando as coletas percebe-se uma diminuição na frequência de ATI com a terapia proativa.

Este é um dos poucos estudos brasileiros com dosagem de nível sérico de IFX e ATI em portadores de DII. Nesta casuística, apenas 31,57% das amostras

tinham níveis adequados de IFX. O principal motivo para suspensão da medicação foi a presença de ATI. A presença de 12,63% de ATI é condizente com outros estudos que mostram uma formação de ATI entre 5 a 21% (AMIOT et al., 2016; D'HAENS et al., 2018; HARBORD et al., 2017). No TAXIT os pacientes com nível de IFX indetectável o ATI foi presente em 75% dos pacientes, com média de ATI de 5,2 mg/dl (VANDE CASTEELE et al., 2014), na atual pesquisa a média foi de 7,67 mg/dl.

Um dos desafios da DII é prever quais pacientes tem inflamação mucosa e estão em recaída da doença, sem uso de exames invasivos. Alguns pacientes podem ser assintomáticos e ainda assim terem inflamação da mucosa a colonoscopia (ZITTAN et al., 2016). Outro desafio é a diferenciação entre recaída clínica dos sintomas funcionais, nesses casos exames laboratoriais, monitorização com níveis de IFX e exames de imagem podem ser utilizados.

Os exames endoscópicos são considerados padrão ouro para prever recaída da DII, com alta sensibilidade e especificidade, mas a colonoscopia é um exame invasivo. Por estes motivos, utilizam-se alguns biomarcadores (PCR, CAL, VHS) e a dosagem do IFX para a monitorização dos pacientes.

O nível de IFX em conjunto com a PCR sérica tem valor para prever perda de resposta a IFX. Uma revisão sistemática de Moore, Corbett e Moss mostrou que a média da PCR em pacientes com níveis subterapêuticos de IFX era maior (MOORE; CORBETT; MOSS, 2016), o mesmo foi demonstrado por Cornillie et al. e outros autores; pacientes com níveis adequados de IFX apresentaram PCR em níveis adequados, já os pacientes com níveis subterapêuticos tinham níveis elevados de PCR, a média da PCR no estudo TAXIT foi de 1,8 mg/L, no presente estudo não se pode calcular a média da PCR devido VR diferentes. Verificou-se PCR em níveis alterados em 30 amostras (33,33%), sendo 20%, 5,55% e 7,77% respectivamente subterapêuticos, terapêutico e supratrapêutico; ou seja, identificou-se maiores taxas de PCR alterado nos níveis subterapêuticos.

Da mesma forma, a VHS estava alterada em 24 amostras, sendo 29,5; 17,16 e 18,93 mm/h subterapêuticos, terapêutico e supratrapêutico respectivamente, semelhante a PCR também maiores níveis no grupo subterapêutico. A média de VHS foi de 23,46; 19,76 e 22,3 mm/h na primeira coleta, segunda e terceira coletas respectivamente, com discreta diminuição nas coletas, apesar de não significativa (UNGAR et al., 2016; VANDE CASTEELE et al., 2014; CORNILLIE et al., 2014;

VANDE CASTEELE et al., 2014; YARUR et al., 2015; MARITS et al., 2014; ROBLIN et al., 2017; ROBLIN et al., 2015).

Além das provas de atividade inflamatórias com o PCR e VHS, a CAL é uma forma de monitoramento das DII. Ela tem a vantagem de ser um marcador não invasivo, ser simples, sensível e específico.

Na presente pesquisa, a CAL apresentou-se alterada em alguns pacientes, sendo os maiores níveis no grupo subterapêutico da seguinte forma: 266,92; 247,42 e 202,30 $\mu\text{g/g}$ subterapêuticos, terapêutico e supratherapêutico respectivamente.

Kotze et al. encontraram valores de CAL de 50.5 $\mu\text{g/g}$ em SII, 405 $\mu\text{g/g}$ em DC e 457 $\mu\text{g/g}$ em RCU, sem diferença estatística entre DC e RCU, mas com diferença entre aqueles com doença ativa ou em remissão (KOTZE et al., 2015), enquanto Vieira et al. encontraram níveis de 686 $\mu\text{g/g}$ em pacientes com DII (VIEIRA et al., 2009), na presente pesquisa detectou-se média de CAL de 236,73 $\mu\text{g/g}$ em todas as coletas e 359,16, 64,73 e 262,88 $\mu\text{g/g}$; respectivamente na primeira coleta, segunda e terceira coletas, sendo 438 $\mu\text{g/g}$ na RCU e 355,36 $\mu\text{g/g}$ na DC, na primeira coleta. Esses achados sugerem que com o acompanhamento e otimização de IFX pode-se auxiliar no controle clínico das DII.

A CAL combinada com o nível de IFX é capaz de prever recaída em mais 85% dos pacientes (HUANG et al., 2015; ROBLIN et al., 2017).

Outro fator relacionado aos níveis de IFX é a ALB. As porções livres de droga são mais susceptíveis a excreção, essa ligação com a ALB diminui a sua perda. Nessa pesquisa detectou-se ALB alterada em 6 amostras apenas, sendo que 4 estavam no grupo subterapêutico, e os valores variaram da seguinte forma: de 3,1 a 4,92 g/dl, com média 4,05, 4,08 e 4,22 g/dl subterapêuticos, terapêutico e supratherapêutico respectivamente; nos três grupos com valores dentro da taxa de normalidade. Comparando a 1^a, 2^a e 3^a coletas verificou-se níveis de ALB de 4,06; 4,15 e 4,18, discreto aumento com a otimização do tratamento, embora sem significância estatística.

Marits et al. observaram que pacientes com baixos níveis de IFX tinha maiores taxa de PCR e menores níveis de ALB. Fasanmade et al. observaram níveis de IFX menores em pacientes com níveis séricos de ALB mais baixos e altos níveis de ALB tem menores taxas de *clearance* de IFX, conseqüentemente maior meia-vida da medicação e melhor resposta clínica (MARITS et al., 2014; FASANMADE et al., 2010; SUZUKI et al., 2015).

Existem duas estratégias para otimização da terapia biológica. A {Bibliography} proativa e a empírica. A estratégia proativa consiste na mudança de conduta conforme a dosagem do nível sérico do IFX ou presença de ATI. Na terapia empírica, a dose é modificada conforme os sintomas ou alterações em exames (radiológicos, endoscópicos ou laboratoriais) do paciente. O presente estudo mostrou que no total de 95 coletas realizadas, cinquenta e três (55,79%) no geral; na primeira coleta 33 (60%) condutas foram modificadas baseadas unicamente nos níveis de IFX e ATI, ou seja, foi adotada a estratégia proativa. Uma boa porcentagem, tendo em vista ser esta uma estratégia mais custo-efetiva em relação ao aumento da dose de forma empírica e que proporciona menos episódios de recaída de doença (ORDÁS et al., 2012; VAUGHN et al., 2014; VAUGHN; SANDBORN; CHEIFETZ, 2015; PARRA et al., 2016).

O estudo TAXIT sugere reavaliação da dose de IFX a cada 6 meses outros sugerem ao mínimo uma vez durante o primeiro ano da fase da manutenção. Neste estudo foi realizado a coleta do nível de IFX em pelo menos uma coleta, nos casos que precisou ser repetido o foi no prazo de um ano. A repetição foi feita para avaliação após alguma otimização ou redução de intervalo ou, ainda, devido a sintomatologia clínica do paciente. Em alguns pacientes pode-se realizar a dosagem no período após a fase de indução, nesse grupo mesmo após intervalos encurtados de administração de medicação, ainda assim encontrou-se pacientes com níveis subterapêuticos, mais uma vez contribuindo para a terapia proativa, é provável que cada paciente necessite de uma quantidade de medicação por quilograma de peso e intervalos diferentes, como uma terapia individual para cada paciente (HERON, 2017).

Segundo o atual estudo a estratégia proativa auxiliou na manutenção do tratamento ao IFX, pois nesses 55 pacientes em 38 (69,09%) foi mantido o uso da medicação e em 3 a medicação foi suspensa por estabilidade clínica dos pacientes sem necessidade de substituição ou adição de medicamentos, então em 41 (74,54%) pacientes a terapia proativa foi benéfica. Avaliando os pacientes com níveis subterapêuticos (<3mg/dl), na primeira coleta, foram 28 pacientes, nestes 22 tiveram a sua conduta otimizada, avaliando posteriormente esses 22 pacientes, a conduta foi mantida em 13 e em 1 foi suspensa por estabilidade clínica e endoscópica. Então, em 59,09% desses pacientes a conduta pôde ser mantida com o IFX, isso corrobora para o uso da terapia proativa.

Além disso, alguns estudos mostram uma maior eficácia do tratamento quando da manutenção do uso de IFX ao invés da troca por outro anti-TNF, mostrando como melhora opção a otimização do tratamento e quando da necessidade de troca para outro biológico, pacientes com níveis adequados de IFX responderam melhor a nova terapêutica. Outro fator importante em manter o efeito terapêutico do IFX o maior tempo possível, deve-se ao fato do uso de um segundo anti-TNF apresentar menor taxa de resposta clínica (DROBNE et al., 2015; HERON, 2017).

Contrariando a eficácia da terapia proativa, um estudo recente de D'Haens et al. analisando pacientes com DC, não foi encontrado diferença na taxa livre de corticoide e remissão de doença, comparando otimização baseada pelos sintomas, ao invés de otimização baseada nos níveis de IFX. Nesse estudo prospectivo a terapia proativa não foi superior (D'HAENS et al., 2018).

Em relação ao nível sérico de IFX, na presente pesquisa, detectou-se uma média de nível de IFX de 4,43 mg/dl, enquanto no estudo TAXIT a média de nível de IFX foi de 4,6 mg/dl (VANDE CASTEELE , 2015), já para Parra et al. (2016) a média foi de 1,81 mg/dl.

Em relação a conduta adotada após cada dosagem, os seguintes resultados foram encontrados: mantida em 31 (32,63%), otimizada em 40 (42,10%), aumentado intervalo 17 (17,85%) e suspenso em 7 (7,60%), a maioria (67,55%) necessitou de alguma intervenção para adequação do tratamento e melhora e estabilidade clínica. Correlacionando o nível de IFX com a conduta terapêutica imediata existe evidência significativa, desta forma, comprovou-se de que a conduta imediata depende da classificação do nível sérico do IFX.

A formação de anticorpos não é a única explicação para a diminuição dos efeitos de IFX. Algumas vezes encontra-se níveis baixos de IFX, mesmo na ausência de ATI (KATZ et al., 2012; VANDE CASTEELE et al., 2015). A presente pesquisa encontrou 24 (25,26%) com níveis baixos de IFX e níveis indetectáveis de ATI. Este grupo de pacientes tiveram sua terapia otimizada.

Mais da metade das coletas (55,79% no geral) resultou em alguma mudança no tratamento após análise de nível sérico de IFX ou do ATI, isso reforça a importância dessa ferramenta para os pacientes usuários de terapia biológica, pois na sua ausência os pacientes estariam expostos a uma medicação ineficaz ou

subótima, além dos efeitos adversos ao composto, sem um real benefício, ou ainda recebendo doses além do necessário.

Quanto aos níveis séricos de IFX, foram encontrados níveis adequados de IFX em 44% e 31,57%, níveis subterapêuticos em 29,8% (sendo 21,1% menor que 3 e 8,7% indetectável) e 43,15% e supraterapêuticos em 26,2% e 25,26% no estudo TAXIT (na fase inicial antes da otimização) (VANDE CASTEELE et al., 2015) e neste trabalho, respectivamente; ou seja 68,41 tinham níveis alterados de IFX, fora da faixa terapêutica. Nos 13 pacientes em que a coleta foi realizada após a fase de indução, em 5 (38,46%) destes pacientes o nível era subterapêutico, isso mostra que mesmo para alguns pacientes a dose de indução pode ser insuficiente para prosseguir a fase de manutenção. Já no estudo de Kotze et al. os níveis por método *Elisa* foram adequados em 18,3%, supra em 8,16%, sub em 70,47% (sendo 44,9 sub mas detectável e 25,57 indetectável) (TEIXEIRA et al., 2018). Na primeira coleta observou-se nível subterapêutico em 28 pacientes. Já nos pacientes com presença de ATI, em 12 na análise geral, sendo 10 na primeira coleta e 1 nas outras duas coletas.

Uma limitação do estudo relaciona-se ao fato de ser retrospectivo, e por isso apresentar falhas na coleta de dados como problemas de preenchimento de prontuários. Outra dificuldade do estudo deve-se a ausência da descrição detalhada da condição clínica do paciente com o nível sérico apresentado no momento da coleta. Optou-se então, pela descrição da casuística, correlação do nível sérico de IFX e a presença de anticorpos com a conduta médica adotada.

Em conclusão, a conduta adotada variou conforme o nível da seguinte forma, mantida 32,63%, otimizada em 42,10%, aumentado intervalo 17,85% e suspenso em 7,60%.

Na presente população, 29 usavam AZA, 10 MTX e 16 não usavam imunossupressor, não se encontrou relação com o nível de IFX e com o ATI, da mesma forma que para Parra et al. não houve diferença entre os níveis de IFX entre os grupos com ou sem AZA (PARRA et al., 2016).

Avaliando-se o nível sérico de IFX com níveis ALB, VHS, CAL e PCR, não há relação significativa, embora obteve-se maioria de resultados alterados no grupo subterapêutico.

Correlacionando os níveis séricos de IFX com resultados dos exames endoscópicos e exames de imagem não se encontrou significância estatística.

A conduta atual pôde ser mantida em quase 70% dos pacientes.

Concluindo, a dosagem do nível sérico de IFX e de ATI é uma ferramenta útil no acompanhamento dos pacientes em terapia de manutenção e pós-indução dos com DII, pois pôde identificar níveis alterados, tanto insuficientes ou elevados, que poderiam levar a formação de ATI ou aumentar os efeitos colaterais; além de identificar os níveis adequados da medicação, auxiliando na definição e manutenção da conduta. Devido aos fatores limitantes não se verificou significância estatística com algumas variáveis, mais estudos prospectivos são necessários para essa definição.

7 CONCLUSÃO

7.1 PRINCIPAL

A dosagem do nível sérico de IFX e de ATI mostrou ser uma ferramenta útil. Em especial, a dosagem sérica do IFX permitiu maior segurança e objetividade para o ajuste da dose do IFX em pacientes em tratamento de manutenção e pós-indução de IFX para DII. Assim, a dose pôde ser mantida 32,63% dos pacientes, precisou ser otimizada em 42,10% dos casos, o intervalo entre a aplicação do IFX necessitou ser aumentado em outros 17,85% e, em um menor número de casos, 7,60%, o medicamento precisou ser suspenso.

7.2 CONCLUSÕES SECUNDÁRIAS

Não foi encontrada relação entre o nível de IFX e com o ATI, entre os grupos que usavam ou não imunossupressor.

Não foi observada significância estatística entre os resultados da ALB, VHS, CAL e Proteína C reativa, exames endoscópicos e de imagem, com os níveis terapêuticos do IFX, ainda que a maior parte dos pacientes com nível subterapêutico de IFX tenham apresentado alterações nos exames laboratoriais supracitados.

A otimização da medicação favorece a manutenção do tratamento com IFX; diminuição da formação de anticorpos e a ausência de ATI promove a continuidade do tratamento com IFX.

A dosagem do IFX realizada há um ano, permitiu que a conduta, naquele momento, fosse mantida em quase 70% dos pacientes.

Este estudo apresentou, como fator limitante, ter sido retrospectivo e realizado com amostragem de um número pequeno de pacientes. Certamente estudos futuros, prospectivos e com maior casuística, serão necessários, em especial para a análise de variáveis que possam interferir nestas dosagens.

REFERÊNCIAS

- AL-BAWARDY, B. et al. Endoscopic and Radiographic Assessment of Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 493-513, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.005>.
- AMIOT, A. et al. Therapeutic drug monitoring is predictive of loss of response after de-escalation of infliximab therapy in patients with inflammatory bowel disease in clinical remission. **Clinics and Research in Hepatology and Gastroenterology**, v. 40, n. 1, p. 90-98, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.clinre.2015.05.019>.
- ANIWAN, S.; PARK, S. H. Epidemiology, Natural History, and Risk Stratification of Chron's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.003>.
- BAERT, F. et al. Influence of Immunogenicity on the Long-Term Efficacy of Infliximab in Crohn's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 348, p. 601-608, 2003.
- BOLAND, B. S. Janus Kinase Antagonists and Other Novel Small Molecules for the Treatment of Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 627-644, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.015>.
- DE BRUYN, M. et al. Infliximab restores the dysfunctional matrix remodeling protein and growth factor gene expression in patients with inflammatory bowel disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 2, p. 339-352, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24378596>.
- CARDOZO, W. S.; SOBRADO, C. W. **Doença inflamatória intestinal**. 2. ed. Barueri, SP: Manole, 2015.
- COLOMBEL, J. F. et al. Infliximab, azathioprine, or combination therapy for Crohn's disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 362, n. 15, p. 1383-1395, 2010.
- CORNILLIE, F. et al. Postinduction serum infliximab trough level and decrease of C-reactive protein level are associated with durable sustained response to infliximab: a retrospective analysis of the ACCENT I trial. **Gut**, v. 63, n. 11, p. 1721-1727, nov. 2014. doi: 10.1136/gutjnl-2012-304094.
- COUTZAC, C. et al. Association between infliximab trough levels and the occurrence of paradoxical manifestations in patients with inflammatory bowel disease: A case-control study. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 11, p. 982-987, 2015.
- D'HAENS, G. et al. Increasing Infliximab Dose Based on Symptoms, Biomarkers, and Serum Drug Concentrations Does Not Increase Clinical, Endoscopic, and Corticosteroid-Free Remission in Patients With Active Luminal Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 154, n. 5, p. 1343-1351.e1, 2018.

DEEPAK, P. Ustekinumab and Anti-Interleukin-23 Agents in Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 603-626, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.013>.

DREESEN, E. et al. Anti-infliximab antibody concentrations can guide treatment intensification in patients with Crohn's disease who lose clinical response. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 47, n. 3, p. 346-355, 2018.

DROBNE, D. et al. Withdrawal of immunomodulators after co-treatment does not reduce trough level of infliximab in patients with Crohn's disease. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 13, n. 3, p. 514-521, 2015. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2014.07.027>.

FASANMADE, A. A. et al. Serum albumin concentration: a predictive factor of infliximab pharmacokinetics and clinical response in patients with ulcerative colitis. **International Journal of Clinical Pharmacology Therapeutics**, v. 48, n. 5, p. 297-308, 2010.

FAY, S. et al. The Association between Drug Levels and Endoscopic Recurrence in Postoperative Patients with Crohn's Disease Treated with Tumor Necrosis Factor Inhibitors. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 23, n. 11, p. 1924-1929, 2017.

FEAGAN, B. G. et al. Methotrexate in Combination With Infliximab Is No More Effective Than Infliximab Alone in Patients With Crohn's Disease. **Gastroenterology**, v. 146, n. 3, p. 681-688.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2013.11.024.

FERREIRO-IGLESIAS, R. et al. Fecal Calprotectin as Predictor of Relapse in Patients With Inflammatory Bowel Disease Under Maintenance Infliximab Therapy. **Journal of clinical gastroenterology**, v. 50, n. 2, p. 147-151, 2016.

GARG, S. K.; VELAYOS, F. S.; KISIEL, J. B. Intestinal and Nonintestinal Cancer Risks for Patients with Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 515-529, 2017.

GIONCHETTI, P. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 2: Surgical Management and Special Situations on behalf of ECCO. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1-15, 2016.

GOMOLLÓN, F. et al. 3rd European Evidence-based Consensus on the Diagnosis and Management of Crohn's Disease 2016: Part 1: Diagnosis and Medical Management on behalf of ECCO. **Journal of Crohn's and Colitis**, p. 1-23, 2016. Disponível em: <http://ecco-jcc.oxfordjournals.org/>.

HANAUER, S. et al. Vedolizumab as Induction and Maintenance Therapy for Crohn's Disease. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, p. 711-721, 2013.

HARBORD, M. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 2: Current management. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 7, p. 769-784, 2017.

HERON, V. Update on Therapeutic Drug Monitoring in Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 645-659, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.014>.

HUANG, V. W. et al. Knowledge of Fecal Calprotectin and Infliximab Trough Levels Alters Clinical Decision-making for IBD Outpatients on Maintenance Infliximab Therapy. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 6, p. 1359-1367, 2015. Disponível em: <http://www.pubmedcentral.nih.gov/articlerender.fcgi?artid=4450916&tool=pmcentrez&rendertype=abstract>.

IMAEDA, H. et al. Relationship between serum infliximab trough levels and endoscopic activities in patients with Crohn's disease under scheduled maintenance treatment. **Journal of Gastroenterology**, v. 49, n. 4, p. 674-682, 2014.

KATZ, L. et al. Doubling the infliximab dose versus halving the infusion intervals in Crohn's disease patients with loss of response. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 18, n. 11, p. 2026-2033, 2012.

KEOHANE, J.; QUIGLEY, E. M.; SHANAHAN, F. Irritable Bowel Syndrome—Type Symptoms in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Real Association or Reflection of Occult Inflammation? **The American Journal of Gastroenterology**, v. 105, 2010.

KHANNA, R.; JAIRATH, V.; FEAGAN, B. G. The Evolution of Treatment Paradigms in Crohn's Disease: Beyond Better Drugs. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 661-677, 2017.

KHANNA, M. B. B. S.; RAFFALS, L. E. The Microbiome in Crohn's Disease Role in Pathogenesis and Role of Microbiome. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 481-492, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.004>.

KOTZE, L. M. S. et al. Fecal calprotectin: levels for the ethiological diagnosis in Brazilian patients with gastrointestinal symptoms. **Arquivos de Gastroenterologia [online]**, v. 52, n. 1, p. 50-54, 2015.

LEVESQUE, B. G. et al. A prospective cohort study to determine the relationship between serum infliximab concentration and efficacy in patients with luminal Crohn's disease. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 39, n. 10, p. 1126-1135, 2014.

LICHTENSTEIN, G. R. Comprehensive review: antitumor necrosis factor agents in inflammatory bowel disease and factors implicated in treatment response. **Therapeutic Advances in Gastroenterology**, v. 6, n. 4, p. 269-293. doi: 10.1177/1756283X13479826.

LIGHTNER, A. L.; FAUBION, W. A.; FLETCHER, J. G. Interdisciplinary Management of Perianal Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 547-562, 2017.

MAGRO, F. et al. Third European evidence-based consensus on diagnosis and management of ulcerative colitis. Part 1: Definitions, diagnosis, extra-intestinal manifestations, pregnancy, cancer surveillance, surgery, and ileo-anal pouch disorders. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 11, n. 6, p. 649-670, 2017.

MARITS, P. et al. Trough s-infliximab and antibodies towards infliximab in a cohort of 79 IBD patients with maintenance infliximab treatment. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 8, n. 8, p. 881-889, 2014. European Crohn's and Colitis Organisation. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.crohns.2014.01.009>.

MASER, E. A. et al. Association of Trough Serum Infliximab to Clinical Outcome After Scheduled Maintenance Treatment for Crohn's Disease. **Clin Gastroenterology and Hepatology**, v. 4, n. 10, p. 1248-1254, 2006.

MOORE, C.; CORBETT, G.; MOSS, A. C. Systematic Review and Meta-Analysis: Serum Infliximab Levels During Maintenance Therapy and Outcomes in Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 10, n. 5, p. 619-625, 2016. doi: 10.1093/ecco-jcc/jjw007.

MOSS, A. C. Optimizing the use of biological therapy in patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology Report (Oxf)**, v. 3, n. 1, p. 63-68, 2015. doi: 10.1093/gastro/gou087.

MOSS, A. C.; BRINKS, V.; CARPENTER, J. F. Review article: Immunogenicity of anti-TNF biologics in IBD - The role of patient, product and prescriber factors. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 38, n. 10, p. 1188-1197, 2013. doi: 10.1111/apt.12507.

O'MEARA, S.; NANDA, K. S.; MOSS, A. C. Antibodies to Infliximab and Risk of Infusion Reactions in Patients With Inflammatory Bowel Disease: A Systematic Review and Meta-analysis. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 1, p. 1-6, jan. 2014. doi: 10.1097/01.

ORDÁS, I. et al. Anti-TNF Monoclonal Antibodies in Inflammatory Bowel Disease: Pharmacokinetics-Based Dosing Paradigms. **Clinical pharmacology & Therapeutics**, v. 91, n. 4, 2012.

PANACCIONE, R. et al. Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. **Gastroenterology**, v. 146, n. 2, p. 392-400, 2014.

PARRA, R. S. et al. Inflammatory Bowel Diseases & Disorders Higher Trough Concentrations of Infliximab are Associated with Clinical Remission and Mucosal Healing in Patients with Inflammatory Bowel Disease. **Journal of Inflammatory Bowel Diseases and Disorders**, v. 1, n. 1, p. 1-5, 2016.

PÉREZ-PITARCH, A. et al. A pharmacokinetic approach to model-guided design of infliximab schedules in ulcerative colitis patients TT - Aproximación al diseño de un programa de administración de infliximab a pacientes con colitis ulcerosa basado en un modelo farmacocinético. **Revista Española de Enfermedades**

- Digestivas**, v. 107, n. 3, p. 137-142, 2015. Disponível em: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci%7B_%7Ddarttext%7B&%7Dpid=S1130-01082015000300003%7B&%7Dlang=pt%0Ahttp://scielo.isciii.es/pdf/diges/v107n3/original2.pdf.
- RAJCA, S. et al. Alterations in the intestinal microbiome (dysbiosis) as a predictor of relapse after infliximab withdrawal in Crohn's disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 6, p. 978-986, 2014. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24788220>.
- RAMOS, G. P.; FAUBION, W. A.; PAPADAKIS, K. A. Targeting Specific Immunologic Pathways in Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 577-588, 2017. doi: 10.1016/j.gtc.2017.05.009.
- ROBLIN, X. et al. Development and Internal Validation of a Model Using Fecal Calprotectin in Combination with Infliximab Trough Levels to Predict Clinical Relapse in Crohn's Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 23, n. 1, p. 126-132, 2017. Disponível em: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00054725-201701000-00015>.
- ROBLIN, X. et al. Combination of C-reactive protein, infliximab trough levels, and stable but not transient antibodies to infliximab are associated with loss of response to infliximab in inflammatory bowel disease. **Journal of Crohn's and Colitis**, v. 9, n. 7, p. 525-531, 2015.
- RUBIN, D. T. et al. ACG Clinical Guideline: ulcerative colitis in adults. **American Journal of Gastroenterology**, v. 114, p. 384-413, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.14309/ajg.0000000000000152>.
- SANDS, B. E. et al. Effects of Vedolizumab Induction Therapy for Patients With Crohn's Disease in Whom Tumor Necrosis Factor Antagonist Treatment Failed. **Gastroenterology**, v. 147, n. 3, p. 618-627, 2014. doi: 10.1053/j.gastro.2014.05.008.
- SATSANGI, J. et al. The Montreal classification of inflammatory bowel disease: Controversies, consensus, and implications. **Gut**, v. 55, n. 6, p. 749-753, 2006.
- SCHMITZ, E. M. H. et al. Therapeutic drug monitoring of infliximab: Performance evaluation of three commercial ELISA kits. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v. 54, n. 7, p. 1211-1219, 2016.
- SCHNITZLER, F. et al. Mucosal healing predicts long-term outcome of maintenance therapy with infliximab in Crohn's disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 15, n. 9, p. 1295-1301, 2009. doi: 10.1002/ibd.20927.
- SHIVASHANKAR, R.; PARDI, D. S. Use of Anti – Tumor Necrosis Factors and Anti-Integrins in the Treatment of Crohn's Disease. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 589-601, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.012>.

SINGH, S. Management of Crohn's Disease After Surgical Resection. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 563-575, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.011>.

VAN ASSCHE, G. et al. Withdrawal of Immunosuppression in Crohn's Disease Treated With Scheduled Infliximab Maintenance: A Randomized Trial. **Gastroenterology**, v. 134, n. 7, p. 1861-1868, 2008. doi: 10.1053/j.gastro.2008.03.004.

VAN STAPPEN, T. et al. Clinical relevance of detecting anti-infliximab antibodies with a drug-tolerant assay: post hoc analysis of the TAXIT trial. **Gut**, v. 67, n. 5, 2017. Disponível em: <http://gut.bmj.com/lookup/doi/10.1136/gutjnl-2016-313071>.

SULTAN, K. S.; BERKOWITZ, J. C.; KHAN, S. Combination therapy for inflammatory bowel disease. **World Journal of Gastrointestinal Pharmacology and Therapeutics**, v. 8, n. 2, p. 103, 2017. Disponível em: <http://www.wjgnet.com/2150-5349/full/v8/i2/103.htm>.

SUZUKI, Y. et al. Circulating Interleukin 6 and Albumin, and Infliximab Levels Are Good Predictors of Recovering Efficacy After Dose Escalation Infliximab Therapy in Patients with Loss of Response to Treatment for Crohn's Disease: A Prospective Clinical Trial. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, n. 9, p. 2114–2122, 2015. Disponível em: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=medl&NEWS=N&AN=26218144>.

TEIXEIRA, F. V. et al. ORIGINAL Serum infliximab measurement in inflammatory bowel disease patients in remission: a comparative analysis of two different methods in a multicentric Brazilian cohort. **Arquivos de Gastroenterologia**, v. 55, n. 2, p. 192-197, 2018.

TORRES, J. et al. Crohn's disease. **Lancet**, v. 389, n. 10080, p. 1741-1755, 2017. doi: 10.1016/S0140-6736(16)31711-1.

UNGAR, B. et al. Addition of an immunomodulator can reverse antibody formation and loss of response in patients treated with adalimumab. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 45, n. 2, p. 276-282, 2017.

UNGAR, B. et al. Optimizing Anti-TNF- α Therapy: Serum Levels of Infliximab and Adalimumab Are Associated With Mucosal Healing in Patients With Inflammatory Bowel Diseases. **Clinical Gastroenterology and Hepatology**, v. 14, n. 4, p. 550-557.e2, 2016. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2015.10.025>.

VANDE CASTEELE, N. et al. Antibody response to infliximab and its impact on pharmacokinetics can be transient. **American Journal of Gastroenterology**, v. 108, n. 6, p. 962-971, 2013.

VANDE CASTEELE, N. et al. Detection of infliximab levels and anti-infliximab antibodies: A comparison of three different assays. **Alimentary Pharmacology and Therapeutics**, v. 36, n. 8, p. 765-771, 2012.

VANDE CASTEELE, N. et al. Therapeutic drug monitoring in inflammatory bowel disease: Current state and future perspectives. **Current Gastroenterology Reports**, v. 16, n. 4, p. 378, 2014. doi: 10.1007/s11894-014-0378-0.

VANDE CASTEELE, N. et al. Trough concentrations of infliximab guide dosing for patients with inflammatory bowel disease. **Gastroenterology**, v. 148, n. 7, p. 1320-1329.e3, 2015.

VAUGHN, B. P. et al. Proactive Therapeutic Concentration Monitoring of Infliximab May Improve Outcomes for Patients with Inflammatory Bowel Disease: Results from a Pilot Observational Study. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 20, n. 11, p. 1996-2003, 2014.

VAUGHN, B. P.; SANDBORN, W. J.; CHEIFETZ, A. S. Biologic Concentration Testing in Inflammatory Bowel Disease. **Inflammatory Bowel Diseases**, v. 21, p. 1435-1442, 2015.

VERMEIRE, S. et al. Effectiveness of concomitant immunosuppressive therapy in suppressing the formation of antibodies to infliximab in Crohn's disease. **Gut**, v. 56, p. 1226-1231, 2007.

VIEIRA, A. et al. Inflammatory bowel disease activity assessed by fecal calprotectin and lactoferrin: correlation with laboratory parameters, clinical, endoscopic and histological indexes. **BMC Research Notes**, v. 2, p. 221, 2009. doi: 10.1186/1756-0500-2-221.

DE VOS, M. et al. Efficacy of vedolizumab for induction of clinical response and remission in patients with moderate to severe inflammatory bowel disease who failed at least two TNF antagonists. **United European Gastroenterology Journal**, v. 6, n. 3, p. 439-445, 2018.

WANG, M. Crohn's Disease Genetics Update. **Gastroenterology Clinics of North America**, v. 46, n. 3, p. 449-461, 2017. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.1016/j.gtc.2017.05.002>.

YARUR, A. J. et al. The association of tissue anti-TNF drug levels with serological and endoscopic disease activity in inflammatory bowel disease: the ATLAS study. **Gut**, p. 1-7, 2015. Disponível em: <http://gut.bmj.com/cgi/doi/10.1136/gutjnl-2014-308099>.

ZITTAN, E. et al. Low Fecal Calprotectin Correlates with Histological Remission and Mucosal Healing in Ulcerative Colitis and Colonic Crohn's Disease. **Inflammatory bowel diseases**, v. 22, n. 3, p. 623-630, 2016. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26829408>.

ANEXO 1 – FORMULÁRIO DE ENVIO DE MATERIAL BIOLÓGICO AO EXTERIOR

<p>SENT BY:</p> <p style="margin-left: 40px;">Name:</p> <p style="margin-left: 40px;">CNPJ:</p> <p>Address:</p> <p style="margin-left: 40px;">City/Postal Code:</p> <p style="margin-left: 40px;">Country:</p> <p style="margin-left: 40px;">Tel./Fax. No:</p>	<p>COMMERCIAL</p> <p>INVOICE</p> <p>No:01.....</p>
<p>SENT TO:</p> <p style="margin-left: 40px;">Name: Therapeutic and Diagnostic Antibodies</p> <p>Attn: Prof. Ann Gills</p> <p>Address: Herestraat 49, box 280, B-3000</p> <p>City/Postal Code: 3000</p> <p>Country: Belgium</p> <p>Tel./Fax. No: 32 16323436</p>	<p>AIRBILL No: GE 949964645 BR</p> <hr/> <p>Date:</p> <p>Number of Pieces:</p> <p>Total Gross Weight:</p> <p>Total Net Weight:</p> <hr/> <p>CARRIER:</p> <p>CNPJ.:</p>

FULL DESCRIPTION OF GOODS	Custom Commodity Code	Country of Origin	Qty	Unit Value and Currency	Sub Total Value and Currency
---------------------------	-----------------------------	----------------------	-----	-------------------------------	------------------------------------

(Preencher aqui o nome da substância) BIOLOGICAL SUBSTANCES Cat. B UN3373 DRY ICE – UN1845 (se congelada) NOT RESTRICTED PACKED IN COMPLIANCE WITH IATA-PACKING INSTRUCTION 650	UN3373 UN1845	BRAZIL		ML	
VALUE FOR CUSTOMS PURPOSE ONLY NO COMMERCIAL VALUE					

The samples are of Human material containing no animal material and not of tissue culture origin. Human material that was neither inoculated with, nor exposed to infectious agents of agriculture concerns, including zoonotic agents. Obtained directly from Humans, not recombinant, not cultured. These items are to be used for medical research purposes and laboratory testing only. NOT INFECTIOUS AND NON CONTAGIOUS.

REASON FOR EXPORT: ..FOR CLINICAL USE..ONLY.....

TERMS OF DELIVERY: ...**AIR/AVION**.....

NAME: ..

SIGNATURE:

PLACE AND DATE:

JUSTIFICAR A EXPORTAÇÃO: Pesquisa Clínica			
LABORATÓRIO DE DESTINO: THERAPEUTICS AND DIAGNOSTIC ANTIBODIES – PROF. ANN GILLS ENDEREÇO			
Preço por Solicitação: R\$ _____ Total do Pagamento: R\$ _____			
Local e Data: _____ Assinatura do Responsável Técnico (carimbo com CRM,CRF,CRBM - legível)		Para Uso Exclusivo da ANVISA	

IDENTIFICATION SHEET (TO BE ADDED WITH EACH TUBE)**▪ Identification of applicant:**

Name and address of the hospital:

Name of the doctor:

▪ INFORMATION ON THE HOSPITAL/DOCTOR:

Phone:

e-mail:

▪ NAME AND/OR IDENTIFICATION CODE OF PATIENT:

(for example: last two characters of last name + first character of first name + date of birth: please take care that this code is identical to the code on the serum tube)

▪ WEIGHT OF PATIENT: _____

○ **Date of the last injection of adalimumab/ infusion infliximab:** ____ / ____ / ____

○ **Dose administered:** _____

○ **Date of serum sample:** ____ / ____ / ____

▪ Therapy:

Infliximab (Remicade)

Adalimumab (Humira)

- **PLEASE DETERMINE:**

- only trough level (30 euro)

- trough level and in case trough level is below detection limit also the antibody response

(30-60 euro dependent on the trough level)

- trough level and antibody response (60 euro)

DECLARAÇÃO DE TRANSPORTE

Declaramos para os devidos fins, que estamos transportando através da **TNT Mercúrio**. Mercadoria abaixo descrita, somente para Análises / Pesquisa Clínica; sem fins comerciais, razão porque não se sujeita à emissão de Nota Fiscal, mercadoria esta que se destina à Cidade de São Paulo, Estado de São Paulo.

DESCRIÇÃO DO CONTEÚDO: **Substância Biológica, Categoria B** | UN3373 (não infectante)

Substância biológica categoria B, material humano, sendo transportado para propósitos de diagnóstico ou investigação clínica (UN3373). As embalagens utilizadas seguem as determinações da instrução de embalagem 650, sendo que os materiais acondicionados não apresentam risco a saúde, segurança, meio-ambiente ou mesmo perigo de contágio. Dessa forma podendo ser transportados em aeronaves de carga ou aeronaves de passageiros.

Em caso de acidente, quebra ou vazamento informar ao destinatário pelo Telefone: 32 1632 3436.

Responsável Destinatário: Prof. Ann Gils

Therapeutic and Diagnostic Antibodies | Diagnóstico Laboratorial

Condição de Material: () Cx. Congelada () Cx. Refrigerado () Cx. Ambiente

Peso Bruto Total: _____ kg | Quantidade de Gelo Seco por caixa: _____ Kg
 DRY ICE UN1845 - Tal exigência encontra-se publicado no Regulamento IATA para produtos perigosos no parágrafo 2.9.3 (JJ-06) conforme DGR (Dangerous Goods Regulations). As embalagens utilizadas seguem as determinações de Instruções de embalagem 650 da norma IATA, estando os volumes devidamente identificados, sendo que os materiais acondicionados não apresentam qualquer perigo de contágio.

Tipo de material: Soro: _____ ml | Sangue: _____ ml | Plasma: _____ ml | Urina: _____ ml | Fezes: _____ ml

Sender Details:

Nome da
 Instituição:
 Responsável:
 Address,;
 City:
 Province/Region:

Receiver Details:

Nome da Instituição:
 Responsável: Therapeutic and Diagnostic Antibodies
 Address: Herestraat 49, box 820, B-3000
 City: Leuven
 Province/Region: Luven
 Postal/Zip Code: 3000
 Country: BELGIUM
 Telephone No: 32 1632 3436

FINALIDADE: Diagnóstico Laboratorial

Certo de havermos atendido, as solicitações desta Companhia, conforme descrito no Manual da IATA, edição 2016, seção 2.9.

Remetente

– CPF: _____

Assinatura: _____

Nome do Responsável técnico pelas amostras:

Assinatura: _____

CARIMBO: CRM/CRF/CRBIO:

Curitiba, de de 2019

